

Aus dem Veterinäranatomischen Institut der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
(Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. B. Spiess)

Arbeit unter der Leitung von
Prof. Dr. A. Boos

Morphometrische und stereologische Untersuchungen
an der interkarunkulären Uteruswand des Rindes
während der Trächtigkeit

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Vorgelegt von

ROSE MARIA ALBERS
Tierärztin
aus Hamburg, Deutschland

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. A. Boos, Referent
PD Dr. M. Hässig, Korreferent

Zürich 2007

*Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.*

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
Abbildungsverzeichnis	IX
1 Zusammenfassung	1
2 Abstract	2
3 Einleitung	3
4 Literaturübersicht	4
4.1 Uterus und Plazenta des Rindes	4
4.1.1 Makroskopische Anatomie des nicht tragenden Uterus	4
4.1.2 Histologie der Wand des nicht tragenden Uterus	4
4.1.3 Makroskopische Anatomie des tragenden Uterus	6
4.1.4 Histologie des tragenden Uterus	7
4.1.4.1 Plazentom	7
4.1.4.2 interplazentomäre Uteruswand	8
4.2 Wachstumsvorgänge	10
4.2.1 Hyperplasie	10
4.2.2 Hypertrophie	11
4.2.3 Quantifizierung von Wachstumsvorgängen	11
4.2.4 Wachstumsvorgänge am Uterus des graviden Rindes	14
5 Material und Methoden	16
5.1 Tiere	16
5.2 Gewebeprobenentnahme und -bearbeitung	16
5.3 Histologie	16
5.3.1 Allgemeine Beurteilung der Schnitte	17
5.4 Durchführung der Messung	17

5.5 Erhobene Parameter	18
5.5.1 Endometrium	18
5.5.1.1 Morphometrische Daten	18
5.5.1.2 Stereologische Daten	18
5.5.2 Myometrium	19
5.4.2.1 Morphometrische Daten	19
5.4.2.2 Stereologische Daten	19
5.6 Statistische Auswertung	19
6 Ergebnisse	21
6.1 Endometrium	21
6.1.1 Oberflächenepithel	21
6.1.2 Lamina propria mucosae	21
6.2 Myometrium	25
7 Diskussion	32
8 Literaturverzeichnis	38
9 Anhang	46
10 Danksagung	56

Abkürzungsverzeichnis

A	Arterie
BrdU	Bromodeoxyuridin
DNA	Desoxyribonucleinacid
DO	oberflächliche Drüsenanschnitte
DT	tiefe Drüsenanschnitte
GMZ	glatte Muskelzellen
H.E.	Hämatoxilin-Eosin-Färbung
KPR	Kern-Plasma-Relation
MM	Myometrium
MW	Mittelwert
MSMC	myometrial smooth muscle cells, glatte Muskelzellen des Myometriums
NOR	Nuclear Organizer Regions
n.e.	nicht errechenbar
n.v.	nicht vorhanden
OE	Oberflächenepithel
PCNA	Proliferationszellkernantigen
SE	standard error, Standardfehler
Trim	Trimester
T	Trophoblast
V	Vene
Vol%	Volumendichte
Ø	Durchmesser

Tabellenverzeichnis

Tabelle 5.1:	Entwässerung und Überführung des fixierten Probenmaterials in Paraplast	17
Tabelle 9.1:	Mittelwerttabelle, Oberflächenepithel	51
Tabelle 9.2:	Mittelwerttabelle, Lamina propria	52
Tabelle 9.3:	Mittelwerttabelle, Myometrium	54

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 6.1:	Oberflächenepithelhöhe	22
Abbildung 6.2:	Kern-Plasma-Relation des Oberflächenepithels	22
Abbildung 6.3:	Höhe des Drüsenepithels	23
Abbildung 6.4:	Kern-Plasma-Relation des Drüsenepithels	23
Abbildung 6.5:	Drüsen- und Drüsenlumendurchmesser	24
Abbildung 6.6:	Zusammensetzung der Lamina propria endometrialis	25
Abbildung 6.7:	Durchmesser der glatten Muskelzellen des Myometriums	26
Abbildung 6.8:	Kern-Plasma-Relation der glatten Muskelzellen des Myometriums	26
Abbildung 6.9:	Zusammensetzung des Myometriums	27
Abbildung 6.10:	Darstellung der Größenveränderungen 1. vs 9. Monat	28
Abbildung 6.11:	Gebärmutterwandschnitt aus dem 1. Trimester	29
Abbildung 6.12:	Gebärmutterwandschnitt aus dem 2. Trimester	30
Abbildung 6.13:	Gebärmutterwandschnitt aus dem 3. Trimester	31
Abbildung 9.1:	Oberflächenepithelhöhe	46
Abbildung 9.2:	Kern-Plasma-Relation des Oberflächenepithels	46
Abbildung 9.3:	Höhe des Drüsenepithels	47
Abbildung 9.4:	Kern-Plasma-Relation des Drüsenepithels	47
Abbildung 9.5:	Drüsen- und Drüsenlumendurchmesser	48
Abbildung 9.6:	Zusammensetzung der Lamina propria endometrialis	48
Abbildung 9.7:	Durchmesser der glatten Muskelzellen des Myometriums	49
Abbildung 9.8:	Kern-Plasma-Relation der glatten Muskelzellen des Myometriums	49
Abbildung 9.9:	Zusammensetzung des Myometriums	50

1 Zusammenfassung

Die interkarunkuläre Uteruswand ist Gegenstand von Berichten über spezielle Aspekte zu Beginn oder gegen Ende der Trächtigkeit. Wenige ältere und deskriptive Studien umfassen die gesamte Trächtigkeitsdauer. Somit besteht eine Lücke an adäquat statistisch ausgewerteten morphometrischen und stereologischen Daten der Uteruswand während der gesamten Trächtigkeit.

In der vorliegenden Studie wurden deshalb interkarunkuläre Segmente von jeweils 5 oder 6 Kühen pro Trächtigkeitsmonat nach Trimestern (Trim) gruppiert und analysiert.

Oberflächen- und Drüsenepithelhöhen sowie Außen- und Lumendurchmesser der Drüsen stiegen signifikant ($p \leq 0,05$) während der Trächtigkeit an ($31 < 46$ & $46 \mu\text{m}$; $19,6 < 22,4 < 25,4 \mu\text{m}$; $94 < 166 < 239 \mu\text{m}$; $56 < 122 < 188 \mu\text{m}$; 1., 2. & 3. Trim). Die Volumendichte (Vol%) des Drüsenepithels blieb im Verlaufe der Trächtigkeit unverändert, während die der Drüsenlumina anstieg und die des endometrialen Stromas sank ($8 < 26 < 40 \text{ Vol\%}$; $67 > 46 > 37 \text{ Vol\%}$; 1., 2. & 3. Trim).

Der Durchmesser der myometrialen Muskelzellen und die Vol% des myometrialen Stromas stiegen an ($9,7 < 12,4$ & $12,9 \mu\text{m}$; $6 < 10 < 13 \text{ Vol\%}$; 1., 2. & 3. Trim), die Vol% der Zellkerne der Muskelzellen ($4,4$ & $4,0 > 2,4 \text{ Vol\%}$; 1., 2. & 3. Trim), die Vol% ihres Zytoplasmas sowie die Kern-Plasma-Relation der myometrialen Muskelzellen sanken dagegen ($89 > 85 \text{ Vol\%}$; $0,05 > 0,03$; 1. vs. 3. Trim).

Die Ergebnisse zeigen, dass die Uteruswand signifikanten morphologischen Veränderungen während der Trächtigkeit unterworfen ist.

2 Abstract

Morphological and stereological investigations on the intercaruncular uterine wall of cattle during pregnancy

The intercaruncular uterine wall in cattle is the subject of reports dealing with specific aspects of early pregnancy or the peripartal period. Only a very limited number of older and descriptive studies includes the whole period of pregnancy. Thus, there is a gap concerning morphometric and stereologic data of the uterine wall during pregnancy, which were analyzed statistically.

In the present study intercaruncular segments of the uterus of 5 or 6 cows each were grouped into trimesters (trim) and analyzed morphometrically and stereologically.

Heights of the endometrial surface and glandular epithelia, diameters of glands and glandular lumens increased significantly ($p \leq 0,05$) during pregnancy ($31 < 46$ & $46 \mu\text{m}$; $19.6 < 22.4 < 25.4 \mu\text{m}$; $94 < 166 < 239 \mu\text{m}$; $56 < 122 < 188 \mu\text{m}$; 1st, 2nd & 3rd trim). Vol% of the glandular epithelium did not change during pregnancy, while Vol% of glandular lumina increased and of endometrial stroma decreased with ongoing pregnancy ($8 < 26 < 40 \text{ Vol\%}$; $67 > 46 > 37 \text{ Vol\%}$; 1st, 2nd & 3rd trim).

Diameter of myometrial smooth muscle cells (MSMC) and Vol% of stroma increased (9.7 vs. 12.4 and $12.9 \mu\text{m}$; 6 vs. 10 vs. 13 Vol\% ; 1st, 2nd & 3rd trim) while MSMC nuclear Vol% (4.4 & $4.0 > 2.4 \text{ Vol\%}$; 1st, 2nd & 3rd trim), Vol% of the cytoplasm and the nucleus-plasma-ratio ($89 > 85 \text{ Vol\%}$; $0.05 > 0.03$; 1st vs. 3rd trim) decreased during pregnancy.

These results indicate that the uterine wall is subjected to significant morphological changes during pregnancy.

3 Einleitung

Die Gebärmutter erfüllt eine Vielzahl von Aufgaben, welche alle einem Ziel dienen, der Erhaltung der Art. Der Uterus gestattet über einen langen Zeitraum zum einen die Entwicklung des Keimlings und bewirkt zum anderen die Austreibung der Frucht am Ende der Trächtigkeit. Um diesen Aufgaben gerecht zu werden, unterliegt die Gebärmutter Schleimhaut periodischen Umbauvorgängen, die nach der Befruchtung der Eizelle eine optimale Nidation und Implantation des Keims sowie die Ausbildung einer Plazenta ermöglichen. Während der Trächtigkeit entwickeln sich bei den Wiederkäuern flächenhafte Kontaktstellen zwischen der mütterlichen Gebärmutter Schleimhaut und der Oberfläche der fetalen Hüllen zur Plazenta. Zum Thema Plazentation, somit auch dem mütterlichen Anteil dieser Struktur (Karunkeln), wurden in der Vergangenheit zahlreiche Arbeiten veröffentlicht, wohingegen zu den interkarunkulären Bereichen der Gebärmutter bislang nur wenige Berichte vorliegen. Das Ziel meiner Arbeit ist es deshalb, die in der interkarunkulären Uteruswand tragender Rinder ablaufenden histomorphologischen Veränderungen während der gesamten Trächtigkeitsdauer von 9 Monaten mit morphometrischer und stereologischer Methodik zu quantifizieren und die generierten Daten statistisch auszuwerten, um so die Lücke in diesem Gebiet zu schließen. Dabei sollen die Befunde mit den Resultaten aus früheren Untersuchungen verglichen und in ihrer Bedeutung diskutiert werden. Zu diesem Zweck standen interkarunkuläre Uteruswandproben von Schlachtrindern aus vorangegangenen Untersuchungen zur Verfügung.

4 Literaturübersicht

4.1 Uterus und Plazenta des Rindes

4.1.1 Makroskopische Anatomie des nicht tragenden Uterus

Die Gebärmutter dient der aus der befruchteten Eizelle hervorgehenden, heranwachsenden Frucht als Keim bewahrendes Organ und wird aufgrund ihrer äußeren Gestalt als Uterus bicornis subseptus bezeichnet. Den beiden Gebärmutterhörnern (Cornua uteri) schließen sich kaudal der Gebärmutterkörper (Corpus uteri) und der Gebärmutterhals (Cervix uteri) an.

Die Gebärmutterwand gliedert sich in drei Schichten. Von innen nach außen besteht sie gemäß Nomina Anatomica Veterinaria und Nomina Histologica (2006) aus der Tunica mucosa (Schleimhaut), der Tunica muscularis (Muskelschicht) und der Tunica serosa (Bauchfellüberzug).

Bei Wiederkäuern weist die Schleimhaut knaufartige Vorwölbungen auf, die in das Uteruslumen hinein ragen und als Karunkeln bezeichnet werden. Sie gehen während der Gravidität mit Anteilen der fetalen Hüllen, den Kotyledonen, eine innige Verbindung ein und bilden mit diesen zusammen Plazentome (LEISER, 1999).

Jedes Uterushorn weist vier Reihen mit jeweils ungefähr 15 Karunkeln auf. Zwei dieser Reihen liegen mesometrial und zwei antimesometrial (PRIEDKALNS, 1976; RÜSSE, 1993). Somit gehört das Rind zu den Polycotyledontophores (BJÖRKMAN, 1954).

4.1.2 Histologie der Wand des nicht tragenden Uterus

Die Oberfläche der inneren Schicht der Gebärmutterwand, der Tunica mucosa uteri bzw. des Endometriums, besteht aus einem einschichtigen und hochprismatischen Epithel mit großen ovalen Zellkernen, die sich basal oder zentral innerhalb der Zellen befinden (GOMPEL, 1962; BHANDARI und KAIKINI, 1980; HAGER, 1983; BANKS, 1986).

Die Zellen weisen zu ca. 1 % Zilienbesatz auf (GUILLOMOT und GUAY, 1982; MENGES, 1985). Eine weitgehend ebene und einheitlich ausgebildete Basalmembran trennt das Oberflächenepithel von der darunter gelegenen Lamina propria mucosae des Endometriums (STINSON et al., 1962). Das Schleimhautbindegewebe (Lamina propria mucosae) lässt sich aufgrund mikromorphologischer Unterschiede wie folgt unterteilen:

- Der oberflächliche, subepitheliale Bereich ist sehr zellreich und faserarm und wird daher auch als Stratum compactum bezeichnet. Die Schleimhaut wird an dieser Stelle von vielen Blut- und Lymphgefäßen durchzogen (PRIEDKALNS, 1976; BANKS, 1986; LEISER, 1990). Neben den das Gewebe dominierenden Fibroblasten und Fibrozyten sind gelegentlich freie Zellen in dieser Schicht verstreut zu finden (STINSON et al., 1962; YAMAUCHI et al., 1968; BOOS, 1981; LEISER, 1990).
- Der an das Myometrium angrenzende, tiefe Bereich der Lamina propria mucosae besteht aus wenigen Zellen und vielen Bindegewebsfasern und wird deshalb Stratum spongiosum genannt (BANKS, 1986). Die Anzahl der hier gelegenen Gefäße und Zellen des Abwehrsystems ist viel niedriger als im subepithelialen Bereich (BOOS, 1981; LEISER, 1990). Ferner fallen die vielen, in diesem tiefen Schleimhautbezirk meist geschlängelt verlaufenden, tubulösen Uterindrüsen auf. Deren Epithel ist einschichtig, hochprismatisch und wird über eine Basalmembran vom umgebenden Bindegewebe abgegrenzt. Als Differenzierungsmerkmal gegenüber dem Oberflächenepithel kommen im Drüsenepithel vergleichsweise viele Zilien tragende Zellen vor (STINSON et al., 1962; HAFEZ und KANAGAWA, 1973; PRIEDKALNS, 1976). Die Sekretionsform der glandulären Zellen wird im Allgemeinen als apokrin beschrieben. Zyklusabhängig werden aber auch ekkrine und holokrine Sekretionsmodi beobachtet (DAHIR et al., 1985). Die Ähnlichkeit der Drüsenzellen mit den Zellen des Oberflächenepithels lässt vermuten, dass die Drüsen ursprünglich aus Einstülpungen der Lamina epithelialis des Endometriums entstanden und zu sezernierenden Zellen umgewandelt worden sind (BANKS, 1986). Die Drüsenepithelzellen unterliegen zyklusabhängig morphologischen Veränderungen, wie z.B. Proliferation, Sekretion und Involution (BOOS, 1981; DAHIR, 1984; MENGES, 1985).

Die bereits weiter oben erwähnten Karunkeln werden durch eine verdickte Lage zellreichen Bindegewebes geformt und wölben sich folglich in das Uteruslumen vor. Ein besonderes Merkmal dieser Strukturen ist ferner das Fehlen von Drüsen (LEISER, 1990). Die Bindegewebszellen der Karunkeln sind spindelförmig und ihre Zellmembranen lichtmikroskopisch oft nur undeutlich erkennbar. Der Zellkern ist üblicherweise schmal, länglich und glatt (BOOS, 1981).

Das dreischichtige Myometrium beginnt lumenwärts mit dem Stratum musculare circulare, das durch das anschließende Stratum vasculare von der äußeren Schicht, dem Stratum musculare longitudinale, getrennt wird. Das Stratum musculare circulare ist eine starke Muskellage, in der die glatten Muskelzellen zirkulär um das Lumen des Uterus herum verlaufen. Im deutlich schwächer ausgeprägten Stratum musculare longitudinale sind sie hingegen in Längsrichtung des Organs ausgerichtet und erstrecken sich, subserös verlaufend, auch in den Aufhängeapparat der Gebärmutter, der als Mesometrium bezeichnet wird. Das gefäßreiche und bindegewebige Stratum vasculare schiebt sich vom mesometrialen Rand her zwischen die beiden Muskelschichten ein (BANKS, 1986). Die glatten Muskelzellen des Myometriums sind einzeln oder zu mehreren in bindegewebige Hüllen gebündelt und stehen spitzwinklig zueinander (DESSOUKY, 1976, 1968; BANKS, 1986; LEISER, 1990).

Perimetrium und Mesometrium bilden jeweils einen Teil des Peritoneums. Subperitoneal bzw. zwischen den beiden Lagen glatter Muskulatur verlaufen die Gefäße und Nerven im Bindegewebe zum Organ oder innerhalb seiner Wand (BANKS, 1986).

4.1.3 Makroskopische Anatomie des tragenden Uterus

Während der Trächtigkeit verändern sich sowohl die Größe als auch die Form der Gebärmutter beträchtlich. Bei einem Ausgangsgewicht von anfangs ca. 0,5 kg erreicht sie am Ende der neunmonatigen Trächtigkeit ein Gewicht von 6 – 10 kg. Diese Gewichtszunahme spiegelt sich in entsprechend veränderten Größenverhältnissen wider: Die Längen- und Breitenmaße vervierfachen sich, der Umfang versechsfacht sich und der Rauminhalt nimmt 400fach zu. Durch die stärkere Entwicklung des graviden Horns entsteht eine deutliche Asymmetrie. Der Fetus liegt dabei häufiger im rechten als im linken Uterushorn (60 vs. 40 % der

Trächtigkeiten). Die Ausweitung der Gebärmutterhörner erfolgt vorwiegend in der großen Krümmung, während die Hornspitzen seitlich und weit nach kaudal eingekrümmt sind (GRUNERT, 1993). Im nicht tragenden Uterus repräsentiert die Mucosa den Hauptanteil der Querschnittsfläche des Organs. Im Verlauf der Trächtigkeit findet nach MÜLLER (1933) eine Verschiebung der Relation zum Myometrium hin statt.

Die Anzahl der Plazentome, die aus den Uteruskarunkeln in Verbindung mit den fetalen Cotyledonen während der Trächtigkeit entstehen, kann gelegentlich von der Anzahl der Karunkeln im nicht tragenden Uterus abweichen. Die Ursache dafür ist in der Ausbildung zusätzlicher, so genannter akzessorischer Plazentome zwischen Chorion und interkarunkulärem Endometrium zu finden (ANDRESEN, 1927). Ihre Zahl ist unregelmäßig und die tatsächliche Anzahl der Plazentome schwankt zwischen 70 und 142 (AMOROSO, 1952). Bis zum 95. Tag der Trächtigkeit ist das Plazentom in seiner prinzipiellen Struktur vollständig aufgebaut. Es proliferiert stetig weiter und hört, beginnend mit dem 170. Trächtigkeitstag bis kurz vor dem Zeitpunkt der Geburt, allmählich auf zu wachsen (BJÖRKMAN, 1954).

4.1.4 Histologie des tragenden Uterus

4.1.4.1 Plazentom

Gegen Ende der Implantationsphase, die vom 11. bis 40. Tag der Gravidität dauert, sind fetalerseits makroskopisch so genannte „milky patches“ an den Fruchthüllen zu erkennen. Dabei handelt es sich um umschriebene Ansammlungen von Blutgefäßen des Allantoiskreislaufes, die in mesenchymlalem Gewebe eingebettet sind und zur maternalen Seite hin von einem einschichtigen Chorionepithel bedeckt werden (HRADECKY et al., 1988). Die ihnen gegenüber liegenden Karunkeln der Gebärmutter Schleimhaut verdicken sich subepithelial und bilden erste Einstülpungen der luminalen Oberfläche aus (GRUNERT, 1993). Im weiteren Verlauf der Trächtigkeit sendet das Chorion Zotten aus, welche von den sich nunmehr bildenden Krypten der Karunkeln aufgenommen werden. Durch die Differenzierung von seitlichen Sprossen kleinerer Ordnung verzahnen sich die Zotten des Chorions und die Krypten der Karunkeln des Muttertieres immer enger zum Plazentom. Es

entstehen Zotten und Septen primärer, sekundärer und tertiärer Ordnung (ANDRESEN, 1927; WIMSATT, 1962).

4.1.4.2 Interplazentomäre Uteruswand

Zur Zeit der Plazentation spielt das interkarunkuläre Oberflächenepithel eine wesentliche Rolle und durchläuft diverse morphologische Veränderungen. Zunächst sind seine Zellen hochprismatisch, flachen jedoch ca. ab dem 18. Trächtigkeitstag ab. Dies ist als eine frühe mütterliche Antwort auf die Präsenz der Blastozyste im Uterus zu deuten. Zu Beginn der Einnistung tritt das sich kontinuierlich ausdehnende Chorion in lockeren Kontakt mit dem maternalen Epithel, das sich zwischen den Karunkeln befindet. Schon wenige Tage später entsteht aus dieser lockeren Anhaftung eine engere Verbindung aus sich zusätzlich verzahnenden maternalen und fetalen Mikrovillissäumen. Durch eine weitere Krypten- und Faltenbildung im interplazentomären Bereich kann die mehrfach verzahnte Oberfläche nochmals vergrößert werden, indem so genannte akzessorische Plazentome entstehen, die ab dem 80. Trächtigkeitstag nachgewiesen werden können (BJÖRKMAN, 1954). BJÖRKMAN sieht ihre Funktion darin, einen ungenügenden plazentären Stoffaustausch zu kompensieren und bezeichnet sie als eine interkotyledonäre Plazenta diffusa (BJÖRKMAN, 1956). KÄHN (1991) gelang es, die Faltenbildung via Ultraschall darzustellen. Während des zweiten Trächtigkeitsmonats *„wölben sich zahlreiche hoch aufragende Falten der Uteruswand in das Lumen vor und führen zu einer Kammerbildung im früh graviden Uterus. Mit fortschreitender Trächtigkeit scheinen diese Zirkulärfalten zu verstreichen, so dass nach dem 70. Trächtigkeitstag der Grad der Kammerung abnimmt“* (KÄHN, 1991).

An allen Kontaktstellen zwischen fetalem und mütterlichem Gewebe - also auch im Plazentom - können große doppelkernige Zellen (Trophoblast-Riesenzellen) nachgewiesen werden. Diese durchdringen das maternale Epithel und fusionieren mit dessen Epithelzellen zu so genannten Hybridzellen, welche demnach durch Verschmelzung von Zellen zweier unterschiedlicher Individuen entstanden sind (SCHLAFER et al., 2000). Zur Bildung von zwei- und mehrkernigen Riesenzellen ist jedoch nicht nur das fetale, sondern auch das maternale Gewebe befähigt (BJÖRKMAN, 1954).

Die zwischen dem Oberflächenepithel und dem Myometrium gelegene Lamina propria der interplazentomären Uteruswand ist ein sehr dynamisches Gewebe, welches sich nicht nur während des Zyklus strukturell und funktionell ständig verändert (Sekretions- Proliferations- und Involutionsphasen), sondern auch während der Gestation einem massiven Umbau unterworfen ist. Untersuchungen zur Menge und dem Verteilungsmuster der Kollagentypen I, III und IV von BOOS et al. (2003) zeigen dies sehr deutlich. Kollagen vom Typ I liegt zu Beginn der Trächtigkeit als feines Netz unmittelbar unter dem Oberflächenepithel und umhüllt die Drüsenmündungen sowie die Gefäße. Die zunächst nur einzelne Bindegewebslagen umfassende subepitheliale Schicht verdickt sich bis zum fünften Trächtigkeitsmonat zum Stratum compactum - zur Geburt hin bildet sie sich wieder geringfügig zurück. Vermutlich trägt das Kollagen vom Typ I an dieser Stelle einen wesentlichen Teil zur Erhaltung der Reißfestigkeit des Uterus während der Trächtigkeit bei. In den tieferen Schichten des Stromas kommt dieser Kollagentyp nur noch in sehr geringen Mengen vor. Kollagen Typ III ist als grobmaschiges Netz im ganzen endometrialen Stroma verteilt und liegt im Vergleich zum Kollagen Typ I vermehrt in den tieferen Bereichen der Gebärmutter Schleimhaut vor (BOOS et al., 2003).

Auch die endometrialen Drüsen verändern sich im Verlauf der Trächtigkeit. Sie hypertrophieren und dilatieren zunehmend bis zum Zeitpunkt der Geburt. Gegen Ende der Trächtigkeit weisen sie aufgrund der massiven Größenzunahme des Uterus unregelmäßige Formen auf. Die ursprünglich im Durchmesser kleineren basalen Drüsenabschnitte wachsen stärker und können in den späten Trächtigkeitsstadien nicht mehr von den oberflächlichen Drüsenanteilen unterschieden werden. Die Drüsenmündungen verändern ihre Größe kaum (YAMAUCHI et al., 1969). Mit zunehmender Größe steigt auch die sekretorische Aktivität der Drüsen, die laut DHALIWAL et al. (2002) früher allgemein im interplazentomären Endometrium massiv unterschätzt wurde. Die Uterindrüsen synthetisieren und sezernieren die Histiotrophe, die auch als so genannte Utermilch bezeichnet wird. Dieses unter Mithilfe von Enzymen gebildete Drüsensekret wird ergänzt durch Zerfallsprodukte der Schleimhaut sowie Blutextravasate und mittels Phago- bzw. Pinozytose vom Chorionepithel aufgenommen (SCHNORR und KRESSIN, 2001). Die Versuche von GRAY et al. (2002) mit Uterindrüsen-Knockout-Schafen unterstreichen die Wichtigkeit der

Uterindrüsen und ihrer Produkte in Bezug auf Implantation und Weiterentwicklung des Konzeptus.

Das Myometrium reagiert mit Hypertrophie auf die fortschreitende Trächtigkeit, um der erhöhten mechanischen Belastung gerecht zu werden (ZHENG et al., 1996). Zusätzlich zu den glatten Muskelfasern kommen modifizierte Fibroblasten vor, die sich während der Trächtigkeit in kontraktile Myofibroblasten umwandeln können, um so die glatten Muskelzellen zu unterstützen. Nach der Geburt differenzieren sie sich wieder zurück und synthetisieren erneut Kollagenfasern (LIEBICH, 1993). Im Perimetrium steigt der Anteil an Kollagenfasern der Typen I und III mit fortschreitender Trächtigkeit. Diese sind mit dem Stroma des Myometriums verbunden und tragen vermutlich ebenfalls zur Stabilisierung der Gebärmutterwand bei (BOOS et al., 2003).

4.2 Wachstumsvorgänge

Grundsätzlich werden Hyperplasie und Hypertrophie unterschieden, welche nachfolgend näher beschrieben werden.

4.2.1 Hyperplasie

Die Hyperplasie wird definiert als Vergrößerung eines Gewebes oder Organs durch Zunahme der Zellzahl bei unveränderter Zellgröße. Sie wird z.B. durch vermehrte funktionelle Belastung oder hormonelle Stimulation verursacht und ist nach Wegfall des entsprechenden Stimulus reversibel (PSCHYREMBEL, 2005). Der Vorgang, der zur Hyperplasie führt, ist die Proliferation. Diese beruht auf Zellteilung und das damit verbundene Durchlaufen des Zellzyklus (RÜSSE, 1991), der vereinfacht dargestellt, aus vier aufeinander folgenden Phasen besteht. *„Kurz nach Entstehung einer neuen Zelle durch Teilung befindet sich diese in der G1-Phase mit einem diploiden Genom. Sie durchläuft die G1-Phase (Gap1-Phase) relativ schnell, um in der Synthesephase ihren Chromosomensatz zu verdoppeln. Es folgt anschließend die G2-Phase (Gap2-Phase) zur Vorbereitung auf eine erneute Zellteilung durch Mitose (M-Phase), die nur kurze Zeit dauert und sich in Pro-, Prometa-, Meta-, Ana-, und Telophase gliedert.“*

Nach der Mitose mündet die junge Zelle entsprechend ihres Differenzierungsgrades und ihrer Zelllinie entweder in die G1-Phase oder sie kommt in die G0-Phase und verliert damit die Teilungsfähigkeit (RÜSSE, 1991; MURRAY et al., 1995). Eine modernere Einteilung des Zellzyklus basiert auf den elektronenmikroskopisch zu erkennenden morphologischen DNA-Veränderungen und umfasst elf Phasen, die sich vereinfacht in drei Abschnitte einteilen lassen. In der Praemitose kondensiert die DNA und findet zeitlich in etwa mit der Synthese- und der G2-Phase der klassischen Zykluseinteilung statt. Hernach schließt sich zunächst die Mitose und dann die Dekondensierung der DNA in der ersten Hälfte der G1-Phase an. Zwischen den G1- und S-Phasen liegt eine Pause, in der sich die DNA gestaltlich nicht verändert“ (LEBLOND und EL-ALFY, 1998; JANSSEN, 1999).

4.2.2 Hypertrophie

Die Hypertrophie ist gekennzeichnet durch Vergrößerung von Geweben oder Organen durch eine Zunahme des Zellvolumens bei gleich bleibender Zellzahl. Eine Hypertrophie wird durch Anpassung an eine physiologisch-funktionelle (sog. Aktivitätshypertrophie) oder aber durch eine pathologische Mehrbelastung verursacht. Nach Wegfall des Stimulus bzw. der Mehrbelastung ist auch die Hypertrophie weitgehend reversibel (PSCHYREMBEL, 2005).

4.2.3 Quantifizierung von Wachstumsvorgängen

Das Wachstum eines Organismus oder eines Organs geschieht also durch Zellvermehrung, Zellvergrößerung oder durch Zunahme der Interzellulärsubstanz (RÜSSE, 1991, 1993).

Im folgenden werden zunächst Möglichkeiten zur Erfassung hyperplastischer und anschließend hypertropher Wachstumsvorgänge vorgestellt.

Hyperplastische Wachstumsvorgänge, die auf Zellproliferation beruhen, sind auf verschiedene Weise quantifizierbar. In gewöhnlichen histologischen Schnittpräparaten sind die in Teilung befindlichen Zellen nur durch ihre charakteristischen Mitosefiguren zu erkennen. Da die Mitose zeitlich nur einen

kurzen Ausschnitt des ablaufenden Zellzyklus repräsentiert, wird durch die quantitative Erfassung der Mitosefiguren allerdings nicht die wahre Anzahl proliferierender Zellen vollständig erfasst (HALL et al., 1990). Mit Hilfe erheblich spezifischerer Methoden lässt sich jedoch das annähernde Aufkommen an proliferierenden Zellen in einem Gewebepräparat in situ viel genauer erfassen. Diese Methoden werden im folgenden dargestellt:

- Radioaktiv markierte Tracernukleotide zum einen oder das Thymidinanalogon Bromodeoxyuridin (BrdU) zum anderen, können an lebende Organismen appliziert und von deren Zellen inkorporiert werden. Diese Marker werden daraufhin von den Zellen, die sich in der Synthesephase des Zellzyklus befinden, in die jeweilig zugehörige DNA eingebaut. Abschließend werden die dermaßen gekennzeichneten Zellen entweder in Schnittpräparaten auf strahlenempfindlichen Medien sichtbar gemacht oder es erfolgt im Falle des BrdU eine Markierung durch Antikörper in Kombination mit einer Farbreaktion. Beide Methoden liefern sehr spezifische Ergebnisse über das Vorkommen von Zellen in Proliferation, sind jedoch wegen des dazu notwendigen lebenden Untersuchungsmaterials sehr aufwändig (FUNAYAMA et al., 1996). Deshalb werden heute in der Regel andere Verfahren bevorzugt.
- Mit der Silberfärbung macht man sich z.B. das besonders häufige Vorkommen von DNA-Schleifen während der zellulären Proliferation zunutze, die der Replikation von mRNA dienen und als Nuclear Organizer Regions (NORs) bezeichnet werden. Das Silber bindet dabei hoch affin an spezifische Proteine dieser Regionen, die nach der Reaktion als Silber-NOR-Komplex (AgNORs) vorliegen und mikroskopisch quantifiziert werden können. Die Zählung stellt jedoch erhebliche Ansprüche an die apparative Ausstattung, gilt in ihrer Spezifität als fraglich und erfordert viel Erfahrung bei der Beurteilung der Reaktionen (FUNAYAMA et al., 1996; YU et al., 1992).
- Das Proliferationszellkernantigen (PCNA) ist essentiell für die DNA-Synthese in verschiedensten eukaryontischen Zellen. Es wird zwar zu jeder Zeit des Zellzyklus exprimiert, aber in maximalen Konzentrationen während der Vorbereitungsphase auf die Mitose und während des Ablaufs der Mitose selbst. Es kommt sowohl frei im Karyoplasma als auch an DNA gebunden vor. Da die Halbwertszeit des PCNA relativ lang ist, kann es jedoch

gelegentlich in geringen Mengen in Zellen detektiert werden, die bereits in die Ruhephase eingetreten sind.

- Das Ki-67-Antigen ist ein weiteres Protein, das ausschließlich in proliferierenden Zellen nachgewiesen werden kann. 1983 durch GERDES et al. entdeckt, kommt sein Nachweis heute routinemäßig mit Hilfe spezifischer Antikörper, die sich an das Ki-67-Antigen binden, in der humanmedizinischen Tumordiagnostik zum Einsatz (WEISS et al., 1987; HALL et al., 1988). Das Ki-67-Antigen, das überwiegend im Zellkern lokalisiert ist, kommt nicht nur in menschlichen Zellen, sondern auch in neoplastischen und normalen Geweben verschiedener Tierarten, wie z.B. Hund, Schaf, Rind, Kaninchen und Ratte vor (FALINI et al., 1989). Diese Tatsache nutzte JANSSEN (1999) zu Untersuchungen an den Fruchthüllen sowie der Uteruswand des Rindes in unterschiedlichen Phasen der Trächtigkeit. Die Identifizierung der proliferierenden Zellen wurde dabei durch einen monoklonalen Ki-67-Antikörper (MIB1) durchgeführt (BOOS et al., 2006).

Heute werden meistens die beiden zuletzt beschriebenen immunhistochemischen Methoden zur Darstellung proliferierender Zellen herangezogen. Dabei kommen in der Regel monoklonale Antikörper zum Einsatz, die entweder gegen Ki-67 oder PCNA gerichtet sind, Proteine, welche wie erwähnt, ausschließlich während des Zellzyklus synthetisiert werden.

Hypertrophe Wachstumsvorgänge sind entweder herkömmlich mittels Stereologie quantifizierbar oder, heute üblicher, mittels computergestützter Bildanalyse nachweisbar.

Stereologie ist eine Gesamtheit von Verfahren, welche mit Hilfe geometrischer Messungen aus zweidimensionalen flachen Bildern (wie z.B. histologischen Schnitten) Informationen über den tatsächlich dreidimensionalen Aufbau der Struktur liefern (WEIBEL, 1967). DELESSE war einer der ersten, der sich schon Mitte des 19. Jahrhunderts stereologischer Methoden im Bereich der Geologie und Mineralogie bediente. Der Begriff Stereologie wurde jedoch erst 1961 von einer kleinen Gruppe von Wissenschaftlern etabliert (siehe WEIBEL, 1979). Die erste „Internationale Gesellschaft für Stereologie“ wurde 1963 gegründet und hatte zum Ziel, die Kommunikation zwischen den wissenschaftlichen Disziplinen, die morphometrische

Analysen durchführten, zu verbessern. WEIBEL (1979) dehnte den Einsatz der Stereologie auf die mikroskopische Anatomie aus. Bei der Untersuchung eines histologischen Schnittes wird eine Linien- oder eine Punktrasterfolie über das mikroskopische Blickfeld gelegt. Dann werden die Schnittpunkte zellulärer Profile, wie z. B. Membranen, mit dem Linienraster bzw. die verschiedenen Gewebekomponenten unter den Rasterpunkten ausgezählt. Das Ergebnis sind relative Maßangaben, die die Zusammensetzung des Gewebes näher charakterisieren. So lässt sich durch das Punktzählverfahren z. B. die Kern-Plasma-Relation eines Zelltyps ermitteln und deren Verkleinerung im Rahmen eines Wachstumsvorganges auf eine Hypertrophie schließen.

Eine aktuellere Methode, ein Gewebe zu charakterisieren bzw. eine Hypertrophie zu ermitteln ist die computergestützte Analyse mit Hilfe entsprechender Software, wie z. B. Analysis 3.1[®] (Olympus soft imaging solutions GmbH, Münster). Dieser liegt ebenfalls das Prinzip der Stereologie zugrunde, nur dass hierbei nicht einzelne Punkte eines Rasters ausgezählt werden, sondern aufgrund von Farb- bzw. Helligkeitsunterschieden der einzelnen Pixel die verschiedenen Strukturelemente eines Gewebeschnittes quantifiziert werden. Dieses Verfahren führt erheblich schneller zu Ergebnissen, stößt allerdings da an seine Grenzen, wo unterschiedliche Strukturen mit ähnlichen Farb- und Helligkeitseigenschaften differenziert werden müssen und es der zusätzlichen Diskriminierung durch einen erfahrenen Untersucher bedarf. Sie ist unter diesen Umständen oft nicht so spezifisch, wie eine durch einen erfahrenen Beobachter durchgeführte stereologische Messung. Der Computer ist oft nicht in der Lage, aufgrund von Farb- und Formunterschieden Zell- oder Zellkerntypen ausreichend sicher zu differenzieren. Er erkennt beispielsweise nicht, ob es sich um einen Bindegewebszellkern handelt oder um den einer Immunzelle, es sei denn, es liegt zusätzlich ein spezifischer immunhistochemischer Nachweis charakteristischer zellulärer Marker vor.

4.2.4 Wachstumsvorgänge am Uterus des graviden Rindes

Das makroskopisch sichtbare Wachstum des Uterus während der Trächtigkeit basiert sowohl auf Proliferations- als auch auf Hypertrophievorgängen. Beim Wachstum des Oberflächenepithels der interkarunkulären Uteruswand steht die Proliferation im

Vordergrund, die über den gesamten Zeitraum der Trächtigkeit andauert (JANSSEN, 1999).

Aus den Beschreibungen zur Histologie von Plazenta und Uteruswand des Rindes von BJÖRKMAN (1954, 1969) kann gefolgert werden, dass die Proliferation an den Karunkelknospen, die im Wesentlichen durch das Auftreten von Mitosen gekennzeichnet ist, bereits in den ersten 47 Tagen der Gestation beginnt. Die eng aneinander liegenden subkarunkulären Fibroblasten proliferieren und drücken die Karunkel lumenwärts vor. Im weiteren Verlauf der Trächtigkeit ist eine hochgradige Proliferation der Epithelzellen in vielen Bereichen des Plazentoms festzustellen, wobei die sich teilenden Zellen häufig in Reihen liegen. JANSSEN (1999) kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Proliferation des Epithels der Karunkeln und die des darunter gelegenen Bindegewebes über die ganze Trächtigkeit hinweg anhält, im Epithel allerdings auf vielfach höherem Niveau als im Bindegewebe. In der interkarunkulären Lamina propria mucosae finden sowohl proliferative als auch hypertrophe Wachstumsvorgänge statt, wobei nach neueren Erkenntnissen die hypertrophen im Vordergrund stehen. Insbesondere die mittleren und tiefen Drüsen vergrößern sich beträchtlich im Laufe der Trächtigkeit (YAMAUCHI et al., 1969). JANSSEN (1999) stellte fest, dass unabhängig vom Trächtigkeitszeitpunkt nur ganz vereinzelt proliferierende, d. h. Ki-67-positive Drüsenzellen vorhanden waren.

Nach Ansicht von Grunert (1993) trägt das Myometrium überwiegend durch Hypertrophie zum Größenwachstum der Gebärmutter während der Trächtigkeit bei. REYNOLDS (1937) hingegen weist auf hyperplastische Wachstumsvorgänge im Myometrium hin. HATCH (1941) entdeckte ebenfalls auf Hyperplasie hinweisende Mitosefiguren während der fortgeschrittenen Trächtigkeit. Er wies aber gleichzeitig darauf hin, dass die Muskelhyperplasie nicht ausgeprägt genug sei, um eine Abnahme der Uteruswanddicke im Laufe der Trächtigkeit zu verhindern. Bei den immunhistochemischen Untersuchungen von JANSSEN (1999) waren allerdings keine Ki-67-positive Zellen sowie keine Mitosefiguren im Myometrium zu finden. Dadurch wird die Aussage von GRUNERT (1993), dass es sich beim myometrialen Wachstum um Hypertrophie handelt, unterstützt.

5 Material und Methoden

5.1 Tiere

Von tragenden Holstein-Frisian Kühen, welche zwischen einem und neun Monate tragend waren, wurden interplazentomäre Uteruswandproben entnommen. Die Kühe waren durch die Firma Vosding GmbH & Co KG, Groß- und Versandschlachtereie in Gleidingen bei Hannover, geschlachtet worden. Eine halbe Stunde nach der Betäubung durch Bolzenschuss und dem anschließenden Ausweiden wurden die Gebärmütter makroskopisch begutachtet, eröffnet und die Trächtigkeitsdauer anhand der Scheitel-Steiß-Länge der Feten und den entsprechenden tabellarischen Angaben in der Literatur bestimmt (SCHNORR und KRESSIN, 2001).

5.2 Gewebeprobenentnahme und -bearbeitung

Aus dem tragenden Horn der ausgewählten Gebärmutter wurde ein Segment aus der interplazentären Uteruswand herausgeschnitten und die Proben für die nachfolgende Paraplasteinbettung für 24 h in 4%igem, neutral gepuffertem Formol nach LILLIE (1951) fixiert. Das so behandelte Untersuchungsmaterial wurde daraufhin für 24 h in fließendem Leitungswasser gespült, danach in einer aufsteigenden Ethanolreihe entwässert und über Essigsäure-n-butylester (Riedel-de-Haen AG, Seelze) in Paraplast® (Sherwood Medical Co, St. Louis, USA) eingebettet (Protokoll siehe Tabelle 5.1). Von den formalinfixierten Paraplastpräparaten wurden mit einem Schlittenmikrotom (Reichert-Jung, Heidelberg) ca. 5 µm dicke Schnitte angefertigt und auf Objektträger aufgezogen

5.3 Histologie

Die histologischen Schnitte wurden routinemäßig einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung unterzogen (BÖCK, 1989).

Tabelle 5.1: Entwässerung und Überführung des fixierten Probenmaterials in Paraplast®

Dauer [h]	Reagens
24	50% Alkohol
24	70% Alkohol
24	80% Alkohol
4 – 5	96% Alkohol
3 – 4	Essigsäure-n-Butylester
12	Paraplast, 60 °C
2	Paraplast, 60 °C
2	Paraplast, 60 °C

5.3.1 Allgemeine Beurteilung der Schnitte

Sämtliche Schnitte wurden auf ihre Verwendbarkeit für die Morphometrie und Stereologie hin beurteilt. Neben einem möglichst guten Zustand der einzelnen Zellen war die Vollständigkeit der zu untersuchenden interkarunkulären Uteruswandbestandteile (Endometrium mit Epithelium simplex und Lamina propria mucosae sowie Myometrium) ausschlaggebend. Unvollständige Präparate sowie solche mit gravierenden Artefakten (z. B. viele Risse und großflächige Zusammenhangstrennungen) wurden aussortiert, so dass letztendlich Präparate von 48 Tieren zur Verfügung standen, das heißt 5 oder 6 pro Trächtigkeitsmonat.

5.4 Durchführung der Messung

Alle Messungen wurden mit Hilfe des computergestützten Bildanalysesystems CUE-3 v4.5 (Galai Productions Ltd, Israel) durchgeführt. Das System enthält eine auf das Mikroskop aufgesetzte Videokamera, deren Bild auf einen Computermonitor übertragen wird. Vor der Nutzung des Systems ist eine Kalibrierung erforderlich, die mittels eines über die Videokamera aufgenommenen Maßstabs erfolgt.

Für das Punktzählverfahren (= stereologische Methode) wurde eine auf dem Bildschirm angebrachte durchsichtige Rasterfolie mit 500 Kreuzungspunkten bei 400facher Vergrößerung verwendet. Die Kreuzungspunkte, die randständig auf der oberen oder rechten Begrenzungslinie auf dem Übergang zwischen zwei verschiedenen Strukturen lagen, wurden der einen histologischen Struktur zugeordnet, die Kreuzungspunkte auf der unteren und linken Begrenzungslinie der anderen.

Für die Streckenmessungen (= morphometrische Methode) wurde mit der Computermouse die zu messende Strecke abgefahren.

5.5 Erhobene Parameter

An allen 48 Proben wurden sowohl stereologische als auch morphometrische Verfahren angewandt.

5.5.1 Endometrium

5.5.1.1 Morphometrische Daten

Es wurde die Höhe des Oberflächenepithels sowie des Epithels der mittleren und tiefen Drüsenanschnitte an jeweils 50 zufällig ausgewählten Stellen pro Schnitt gemessen.

Des Weiteren wurde zum einen der Drüsenaußendurchmesser, zum anderen der Drüsenlumendurchmesser an jeweils 30 geeigneten - d.h. möglichst gut im Querschnitt getroffenen - Drüsenanschnitten im mittleren und tiefen Bereich der Gebärmutter Schleimhaut pro Schnitt vermessen.

5.5.1.2 Stereologische Daten

Die Kern-Plasma-Relation sowohl des Oberflächenepithels als auch des Drüsenepithels im Bereich der mittleren und tiefen Drüsenanschnitte wurde mit Hilfe des Punktzählverfahrens in mindestens 10 zufällig ausgewählten Gesichtsfeldern pro Schnitt ermittelt, was minimal 500 Punkten entsprach. Des Weiteren wurde die

anteilige Zusammensetzung der Lamina propria endometrialis untersucht, d.h. die Mengenverteilung der Strukturelemente Drüsenlumina, Drüsenepithel und das zwischen den Drüsen gelegene Stroma. Dafür wurden in mindestens 5 verschiedenen, zufällig ausgewählten Gesichtsfeldern jeweils 100 Punkte ausgewertet, also 500 insgesamt.

5.5.2 Myometrium

5.5.2.1 Morphometrische Daten

Es wurde der Durchmesser von jeweils 50 zufällig ausgewählten glatten Muskelzellen pro Schnitt, verteilt auf ca. 10 verschiedene Blickfelder, gemessen.

5.5.2.2 Stereologische Daten

Der Volumenanteil der verschiedenen Strukturelemente innerhalb des Myometriums wurde untersucht, indem mittels Punktzählverfahren die jeweiligen Anteile der Zellkerne und des Zytoplasmas der glatten Muskelzellen sowie die des Stromas in mindestens 3 zufällig ausgewählten Blickfeldern à 500 Punkten ausgezählt wurden.

5.6 Statistische Auswertung

Die so gewonnenen Datensätze wurden zunächst in Excel-Tabellen übertragen. Dann wurde pro Tier und Merkmal der arithmetische Mittelwert gebildet. Dies ergab folglich 5 - 6 Werte pro Parameter und Trächtigkeitsmonat. Aus diesen wurden die arithmetischen Mittelwerte für die einzelnen Trächtigkeitsmonate sowie für die Trimester errechnet. Die Daten der Trimestergruppen und zusätzlich der 9 Trächtigkeitsmonatsgruppen wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse auf signifikante Differenzen sowohl zwischen den Trächtigkeitsdritteln als auch den Trächtigkeitsmonaten hin überprüft. Dies wurde mit dem Software-Paket SAS (SAS Deutschland, Heidelberg) im Institut für Biometrie und Epidemiologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover durchgeführt. Dabei gelten Werte, die sich mit einer Wahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ ergeben, in dieser Analyse als signifikant

unterschiedlich. Die graphische Darstellung der Daten erfolgte in Form von Säulendiagrammen unter Angabe des arithmetischen Mittelwertes, seines Standardfehlers sowie der Kennzeichnung von signifikanten Differenzen mittels Buchstaben.

6 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Trimestereinteilung werden als Basis für die Charakterisierung der Vorgänge an der Uteruswand herangezogen. Die Darstellung der entsprechenden Trimestermittelwerte erfolgt in graphischer Form fortlaufend im Text und die der einzelnen Trächtigkeitsmonate ist im Anhang aufgeführt (Abb. 9.1 - 9.9, Tab. 9.1 - 9.3).

6.1 Endometrium

6.1.1 Oberflächenepithel

In den ersten beiden Trächtigkeitsmonaten war das Oberflächenepithel bei einigen Präparaten nur sehr lückenhaft vorhanden (s. Tab. 9.1).

Die Höhe des Oberflächenepithels war im ersten Trimester signifikant niedriger als im zweiten und dritten (Abb. 6.1, 6.10 - 6.13). Die Kern-Plasma-Relation stieg parallel dazu leicht an, die Veränderung erwies sich allerdings nicht als signifikant (Abb. 6.2).

6.1.2 Lamina propria mucosae

Diese Schicht des Endometriums wurde in den interkarunkulären Bereichen der Gebärmutter von den Uterindrüsen dominiert.

Die Höhe des Drüsenepithels nahm im Verlaufe der Trächtigkeit von Trimester zu Trimester signifikant zu (Abb. 6.3, Tab. 9.2), während die Kern-Plasma-Relation zur Mitte der Trächtigkeit hin signifikant abnahm und anschließend, zum Ende der Trächtigkeit hin, wieder fast auf die Höhe des Anfangswertes signifikant anwuchs (Abb. 6.4).

Sowohl der Außendurchmesser als auch der Lumendurchmesser der mittleren und tiefen Drüsen vergrößerte sich signifikant mit fortschreitender Trächtigkeit (Abb. 6.5, 6.10 - 6.13, Tab. 9.2). An den Drüsenmündungen hingegen waren keine signifikanten Veränderungen im Trächtigkeitsverlauf erkennbar (Abb. 6.11, 6.13).

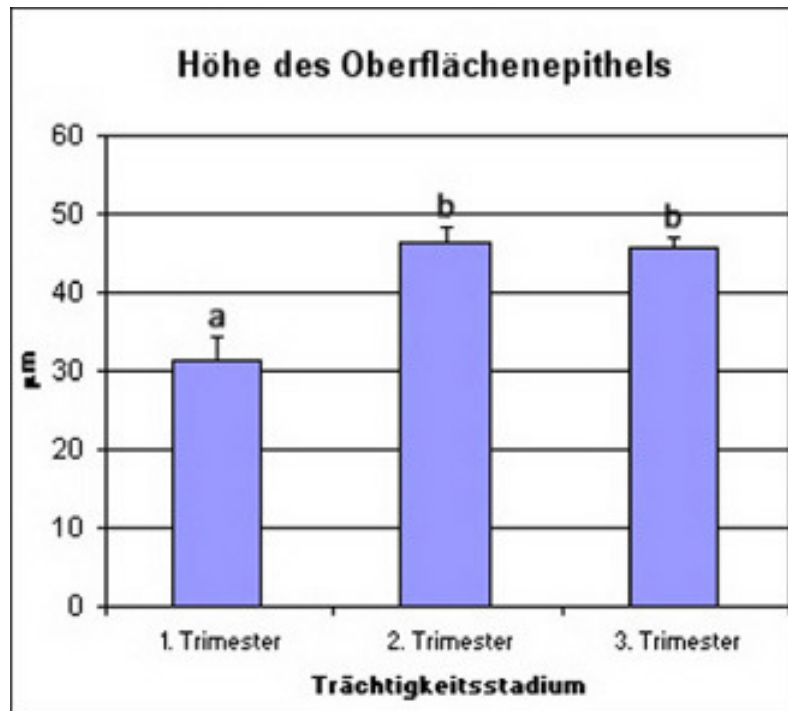


Abbildung 6.1: Höhe des endometrialen Oberflächenepithels (MW + SE) in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsdrittel ($a < b$; $p \leq 0,05$)

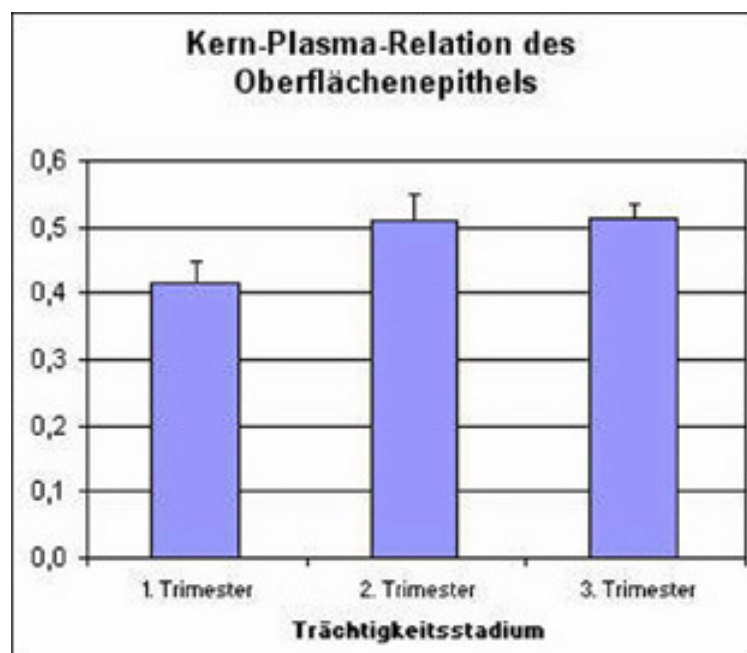


Abbildung 6.2: Kern-Plasma-Relation (MW + SE) des endometrialen Oberflächenepithels in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsdrittel ($p > 0,05$)

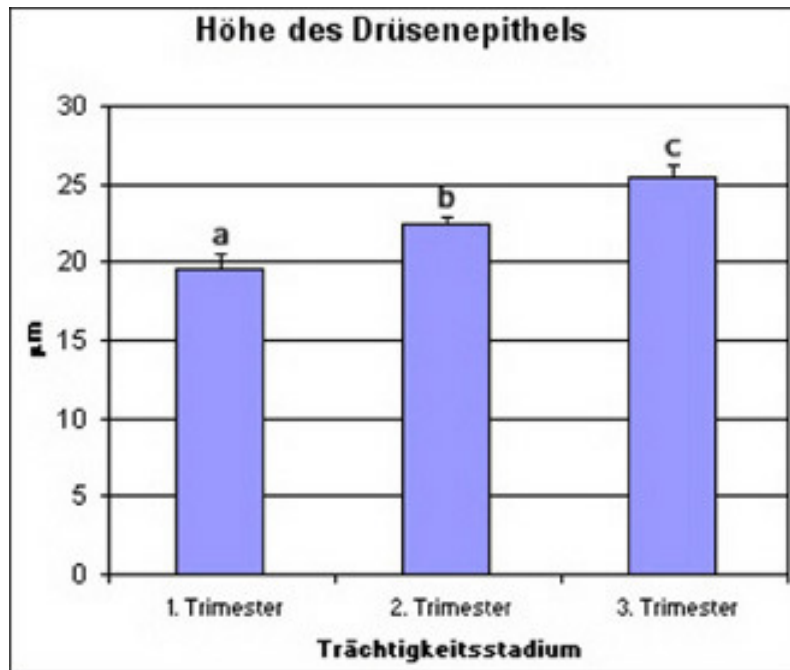


Abbildung 6.3: Höhe des Epithels (MW + SE) der mittleren und tiefen Drüsenanschnitte in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsdrittel ($a < b < c$; $p \leq 0,05$)

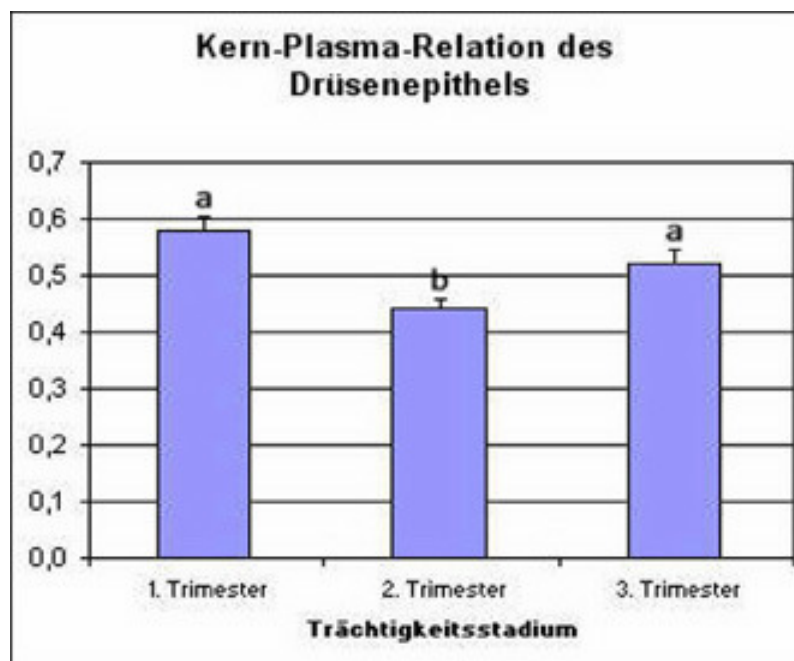


Abbildung 6.4: Kern-Plasma-Relation des Epithels (MW + SE) der mittleren und tiefen Drüsenanschnitte in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsdrittel ($a > b$; $p \leq 0,05$)

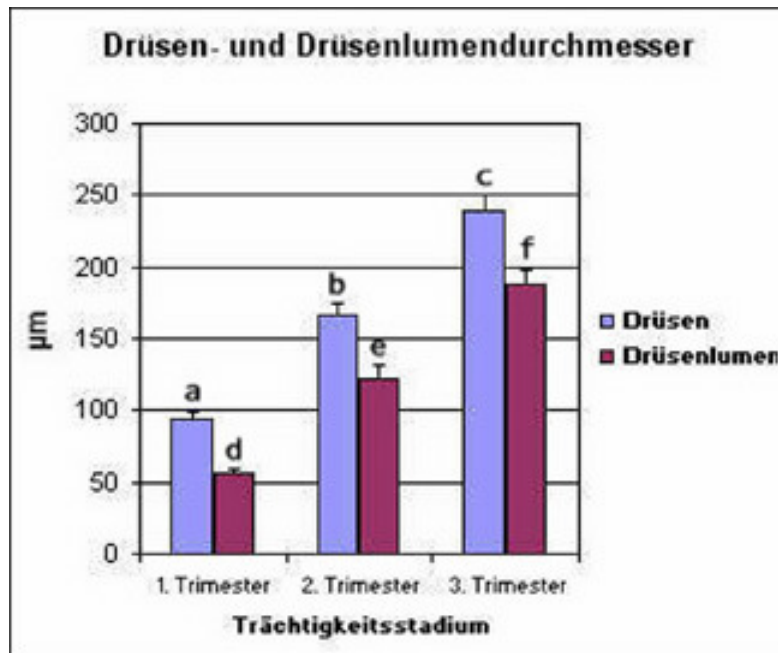


Abbildung 6.5: Drüsen- und Drüsenlumendurchmesser (MW + SE) der mittleren und tiefen Drüsenanschnitte in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsdrittel (a < b < c; d < e < f; $p \leq 0,05$)

Zwischen den verschiedenen Trächtigkeitsdritteln zeigten sich in der Zusammensetzung der Gebärmutterschleimhaut aus den Bauelementen Drüsenepithel, Drüsenlumen und dem dazwischen liegenden Stroma meist signifikante Unterschiede. Der Stromaanteil differierte zwischen allen Trimestern signifikant: Er war am höchsten im ersten, auf mittlerem Niveau im zweiten und am niedrigsten im dritten Drittel. Der Anteil des Drüsenepithels zeigte nur geringfügige, nicht signifikante Veränderungen zwischen den Trächtigkeitsstadien. Der Drüsenlumenanteil wiederum wies signifikante Differenzen auf: Im ersten Trimester wurde der geringste Wert erzielt. Die beiden nachfolgenden Trimester ergaben jeweils wiederum signifikant höhere Werte (Abb. 6.6, 6.11 - 6.13, Tab. 9.2).

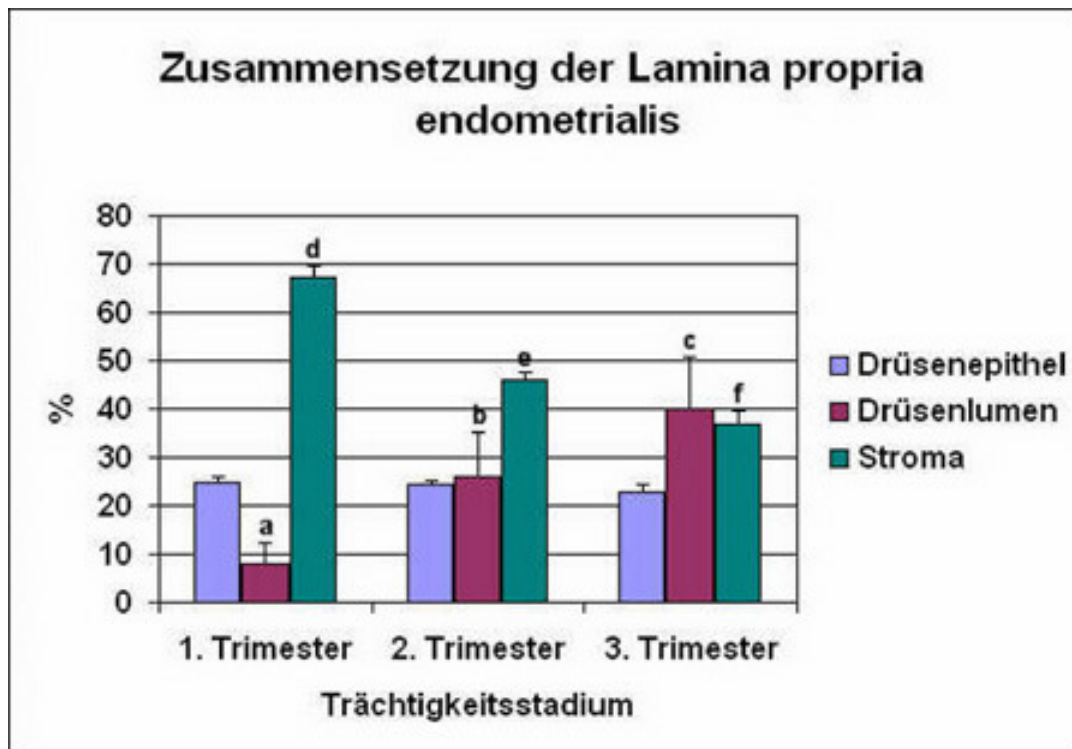


Abbildung 6.6: Zusammensetzung der Lamina propria des Endometriums aus den Fraktionen Drüsenepithel, Drüsenlumen und Stroma (MW + SE) in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsdrittel (a < b < c; d < e < f; p ≤ 0,05)

6.2 Myometrium

Die Veränderungen der am Myometrium gemessenen Parameter, die sich während der Trächtigkeit vollzogen, sahen wie folgt aus: Der Durchmesser der glatten Muskelzellen des Myometriums war im ersten Trimester signifikant kleiner als in den beiden nachfolgenden Dritteln (Abb. 6.7, 6.10 - 6.13, Tab. 9.3). Die zugehörige Kern-Plasma-Relation war dagegen in den beiden ersten Trimestern signifikant höher als im dritten (Abb. 6.8, Tab. 9.3).

Die Zusammensetzung des Myometriums aus den Bauelementen Zytoplasma und Kerne der glatten Muskelzellen sowie Stroma wies signifikante Unterschiede zwischen den Trächtigkeitsstadien auf (Abb. 6.9, 6.10 - 6.13, Tab. 9.3). Das Zytoplasma der glatten Muskelzellen nahm im ersten Drittel einen signifikant höheren Anteil ein als im dritten. Der Anteil der zugehörigen Zellkerne war in den ersten

beiden Trimestern höher als im letzten und das Stroma nahm im ersten Trimester einen signifikant geringeren Anteil als im dritten Drittel ein.

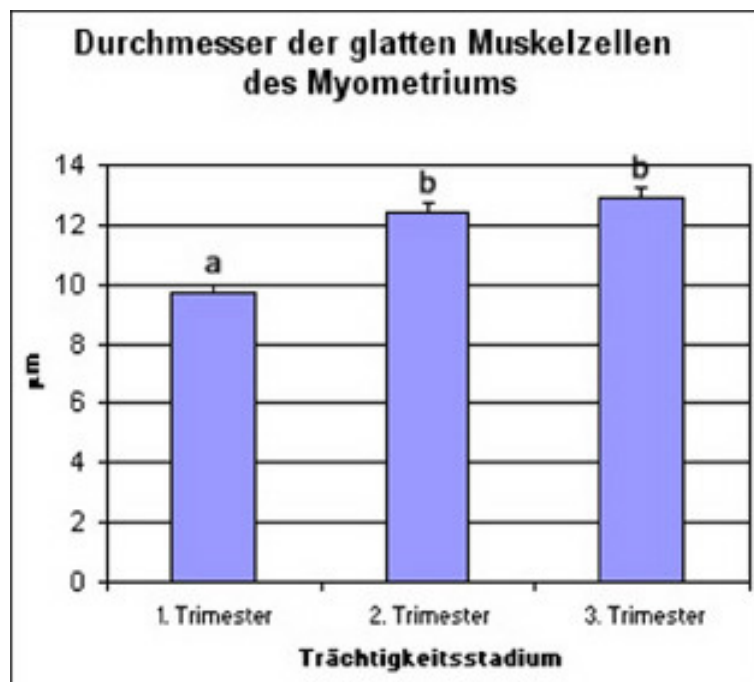


Abbildung 6.7: Durchmesser der glatten Muskelzellen des Myometriums (MW + SE) in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsdrittel ($a < b$; $p \leq 0,05$)

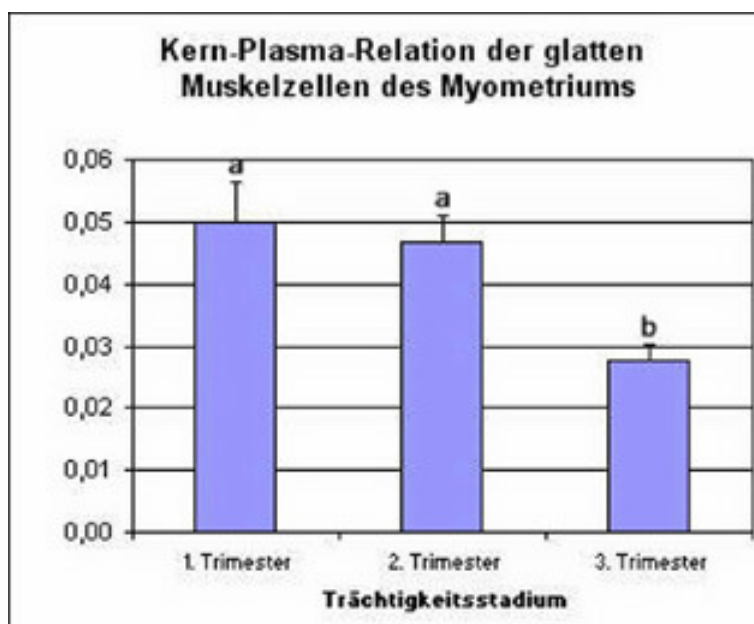


Abbildung 6.8: Kern-Plasma-Relation der glatten Muskelzellen des Myometriums (MW + SE) in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsdrittel ($a < b$; $p \leq 0,05$)

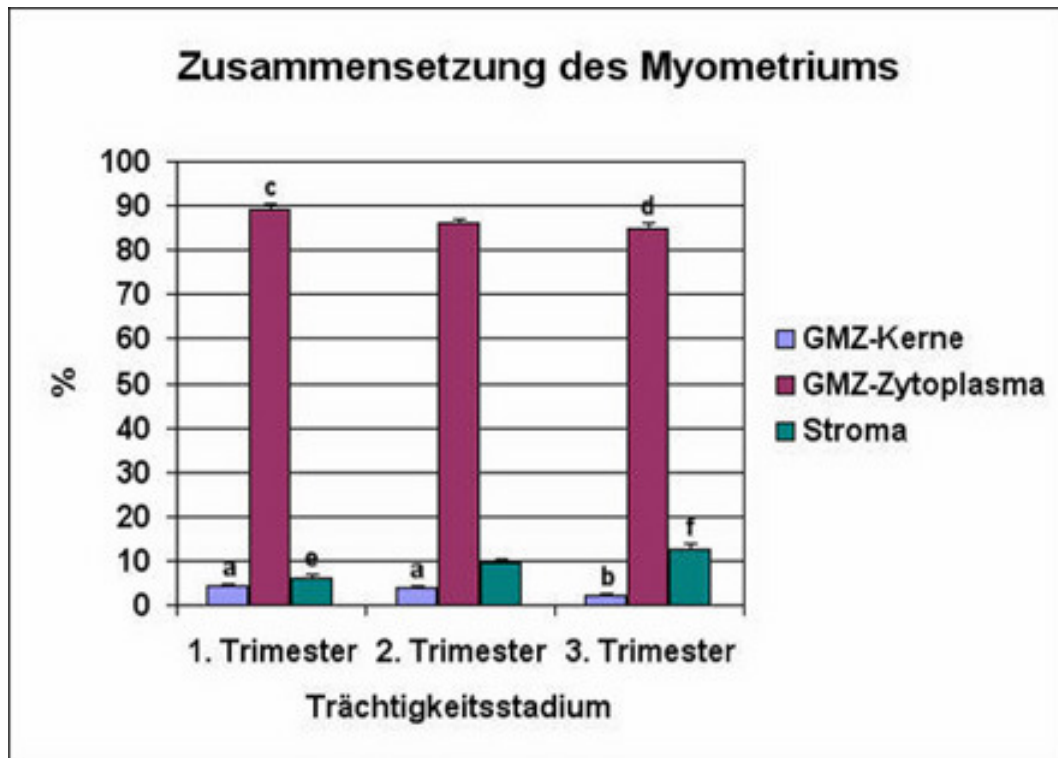


Abbildung 6.9: Zusammensetzung des Myometriums (MW + SE) aus den Bauelementen Kerne und Zytoplasma der glatten Muskelzellen (GMZ) sowie Stroma in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsdrittel (a > b; c > d; e < f; $p \leq 0,05$)

Die auf den folgenden Seiten dargestellten Abbildungen dienen der Veranschaulichung der in diesem Kapitel beschriebenen Veränderungen der Gebärmutterwand.

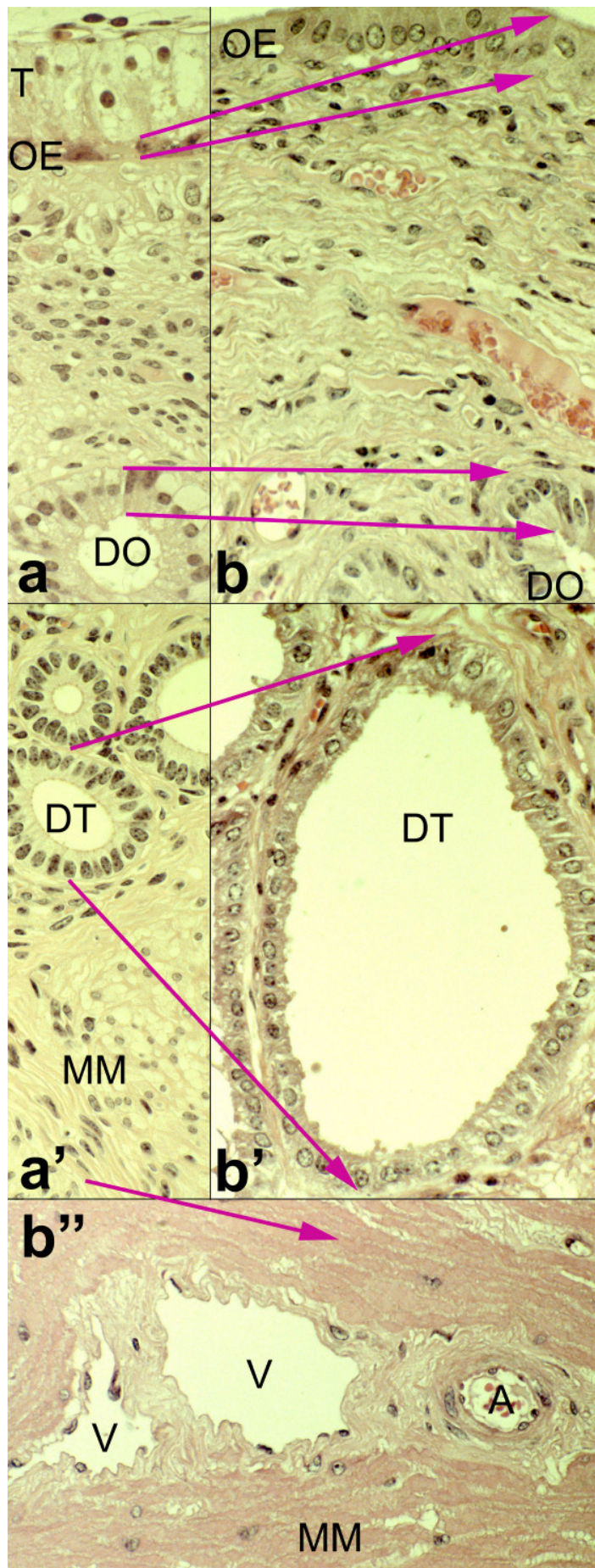


Abbildung 6.10:

Gegenüberstellung der Histomorphologie der Gebärmutterwand von Tieren aus dem ersten (a-a') und dem neunten (b-b'') Trächtigkeitsmonat.

Homologe Strukturen und deren Größenveränderungen im Verlaufe der Trächtigkeit sind durch jeweils zwei Pfeile markiert.

T: Trophoblast,
 OE: Oberflächenepithel,
 DO/DT: oberflächliche bzw. tiefe Drüsenanschnitte,
 MM: Myometrium,
 V: Venenanschnitte,
 A: Arteriole – deren glatte Muskelzellen haben sich im Gegensatz zu denen des Myometriums nicht signifikant in der Größe verändert.

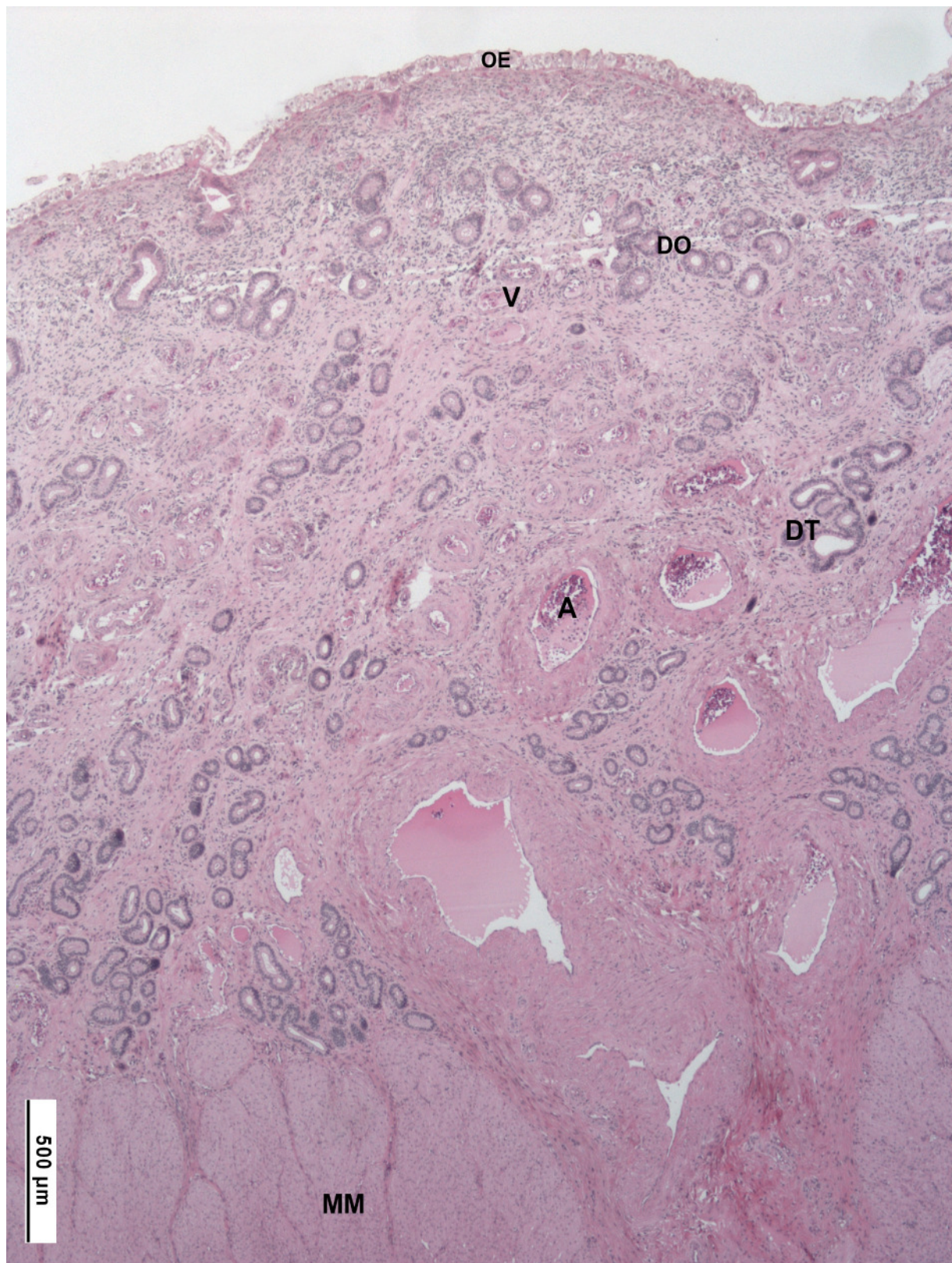


Abbildung 6.11: 1. Trimester: Histomorphologie der Gebärmutterwand eines Tieres aus dem 1. Trächtigkeitsmonat. OE: Oberflächenepithel, DO/DT: oberflächliche/tiefe Drüsen, MM: Myometrium, A: Arterie, V: Vene.

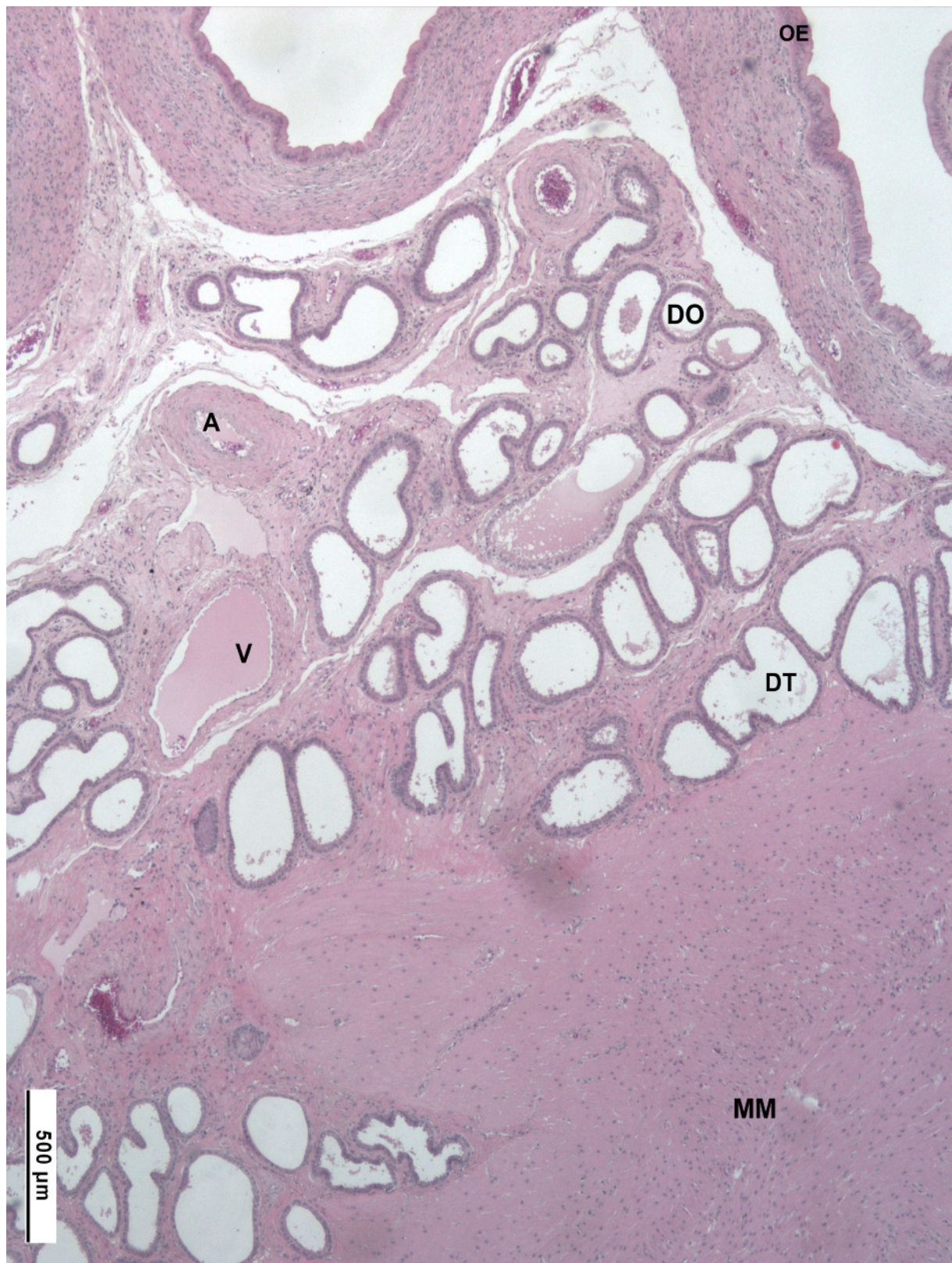


Abbildung 6.12: 2. Trimester: Histomorphologie der Gebärmutterwand eines Tieres aus dem 6. Trächtigkeitsmonat. OE: Oberflächenepithel, DO/DT: oberflächliche/tiefe Drüsen, MM: Myometrium, A: Arterie, V: Vene.

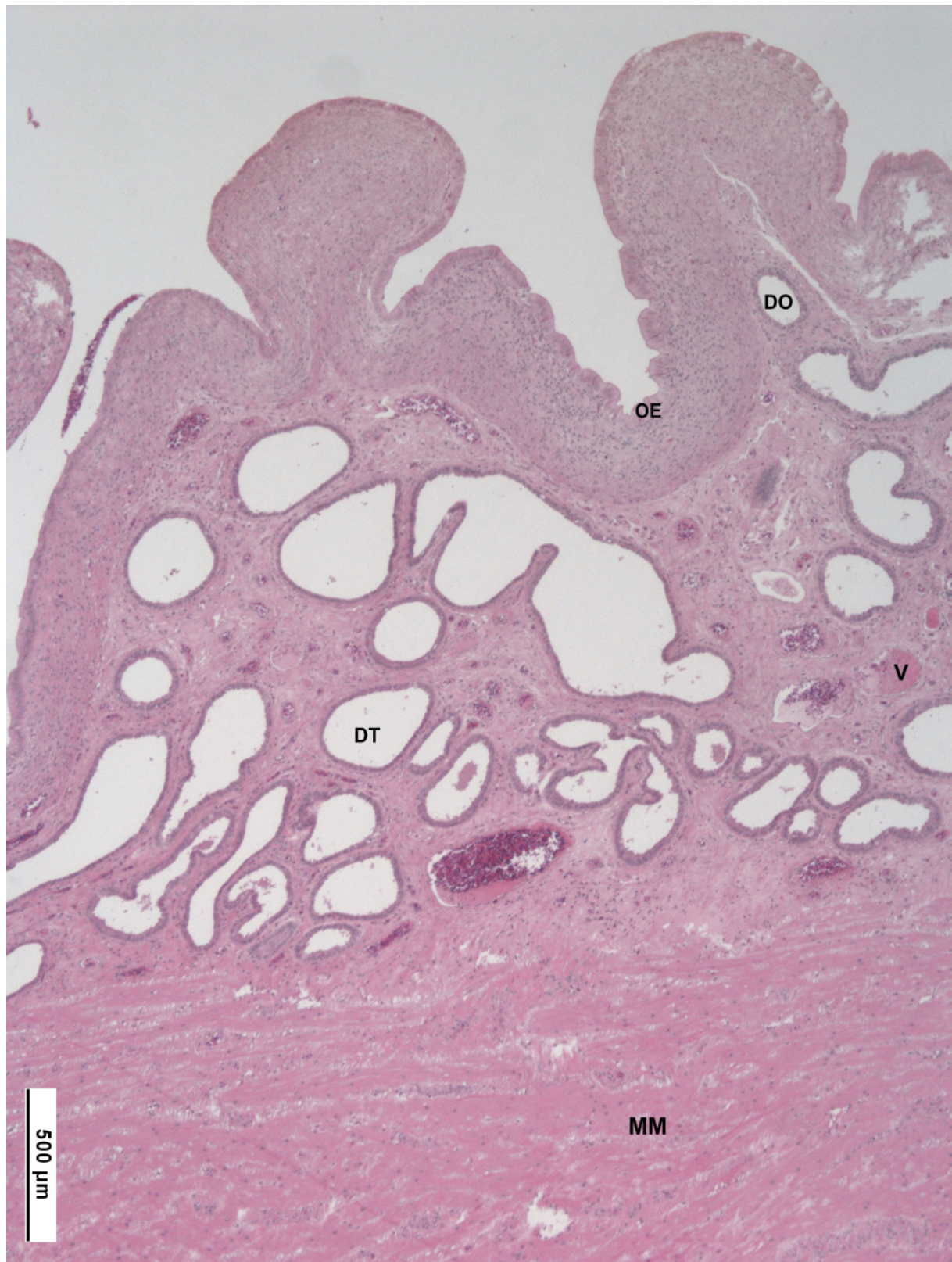


Abbildung 6.13: 3. Trimester: Histomorphologie der Gebärmutterwand eines Tieres aus dem 8. Trächtigkeitsmonat. OE: Oberflächenepithel, DO/DT: oberflächliche/tiefe Drüsen, MM: Myometrium, V: Vene.

7 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten die histomorphologischen Veränderungen der interkarunkulären Uteruswand tragender Rinder während der Trächtigkeit untersucht werden. Im Fokus des Interesses stand dabei, erstmalig statistisch gesicherte Ergebnisse über die an der Gebärmutterwand ablaufenden Umbau- und Wachstumsvorgänge zu erlangen. Die hierfür verwendeten Gewebeproben stammten von zwischen dem 1. und 9. Monat tragenden Holstein-Frisian Kühen, die der Schlachtung zugeführt worden waren. Zur Bestimmung des Graviditätsmonats diente die Scheitel-Steiß-Länge der Feten. Diese wurde unter Heranziehung entsprechender tabellarischer Werte aus der Literatur definiert (SCHNORR und KRESSIN, 2001). Die Probenentnahme erfolgte zügig nach der Exenteration der Tiere am Band und in behutsamer Weise, um das Gewebe vollständig und unversehrt zu gewinnen. Zusätzlich wurde durch die Sichtung des Materials im H.E.-Präparat nochmals auf Vollständigkeit und Erhaltung der Strukturen geachtet.

Da die Uteruswandproben sofort nach der Exzision für 24 Stunden in Formalinlösung eingelegt worden waren, konnten autolytische Prozesse weitgehend verhindert werden. Im Anschluss daran erfolgten die vorbereitenden Schritte zur Paraffin-Einbettung: 24stündiges Spülen in Leitungswasser und nachfolgendes Entwässern in einer aufsteigenden Ethanolreihe. Die histologischen Schnitte wurden nach entsprechender Masson- bzw. H.E.-Färbung lichtmikroskopisch vermessen. Dabei bediente man sich morphometrischer und stereologischer Methodik, deren Verbreitung in der mikroskopischen Anatomie in erster Linie auf WEIBEL zurückgeführt wird (WEST, 2000). Da das mikroskopische Blickfeld via Kamera auf einen 15“ Monitor übertragen wurde, war es möglich, sehr genaue Streckenmessungen mit Hilfe der Computermouse sowie Punktzählungen mittels Rasterfolie durchzuführen. MAYHEW (2006) beschäftigte sich mit den Eigenschaften der Stereologie und deren Verwendbarkeit für die Beschreibung der funktionellen Morphologie der Plazenta. Er kam zu dem Schluss, dass streng nach dem Zufallsprinzip entnommene Proben bzw. Ausschnitte daraus, kombiniert mit einfachen Bewertungsinstrumenten, es erlauben, biologische Strukturen jeden

Organisationsniveaus - von der Organelle bis hin zum Organismus - mit Hilfe der Stereologie auf effektive Weise zu charakterisieren.

Obwohl die in der vorliegenden Studie angewandte Art der Untersuchung angesichts der heutigen Möglichkeit der computergestützten stereologischen Analyse vielleicht etwas antiquiert erscheint, bietet sie doch enorme Vorteile im Hinblick auf die Genauigkeit der Unterscheidung unterschiedlicher Strukturen oder verschiedener Zelltypen.

Während die Dicke der einzelnen Schichten und somit auch die gesamte Dicke der Gebärmutterwand abnimmt (EL-NAGGAR und FATH EL-BAB, 1973; GRUNERT, 1993; PAUL et al., 2003), traten nach eigenen Befunden sichtbare und signifikante Größenzunahmen vor allem am Oberflächenepithel, an den mittleren und tiefen Drüsen sowie an den glatten Muskelzellen des Myometriums auf. Ganz zu Beginn der Trächtigkeit nimmt nach Befunden aus der Literatur die Höhe des Oberflächenepithels kurzzeitig ab (BJÖRKMAN, 1954; KING et al., 1981). Diese Veränderung spielt sich jedoch innerhalb des ersten Trächtigkeitsmonats ab, um anschließend mit fortschreitender Trächtigkeit erneut an Höhe zuzunehmen. Letzteres wird durch die eigenen Befunde statistisch belegt. Die von BJÖRKMAN (1954) und KING et al. (1981) in der frühen Trächtigkeit gemachten Beobachtungen der Höhenveränderungen des endometrialen Oberflächenepithels lassen sich an Schlachthofmaterial kaum nachvollziehen, da dermaßen frühe Trächtigkeiten post mortem durch Adspektion und Eröffnung der Gebärmutter mit Überprüfung des Inhalts zu aufwändig sind und eine sehr große Erfahrung erfordern. Ungeachtet dessen, konnten durch die Adspektion und Eröffnung von Hunderten von Gebärmüttern samt Inhalt am Band 5 Tiere gefunden werden, welche sich im ersten Graviditätsmonat befanden und in die vorliegende Untersuchung einbezogen wurden. Bei 3 Tieren wurde die Gravidität in diesem frühen Stadium durch eine histologische Aufarbeitung des abfließenden Inhaltes - welcher fetales Gewebe enthielt - verifiziert. Die geringe Zahl ($n = 5$) lässt aber keine statistisch gesicherten Aussagen über die Veränderung der Höhe des Oberflächenepithels in diesem frühen Stadium zu, welches zudem teilweise mit dem abfließenden Inhalt zusammen verloren ging und darüber hinaus nicht das primäre Ziel der vorliegenden Studie war. Bislang liegen widersprüchliche Ergebnisse darüber vor, ob das Oberflächenepithel kontinuierlich und intakt im gesamten Trächtigkeitsverlauf vorhanden bleibt. FOLEY und REECE (1953) führten Untersuchungen an Kühen zu Beginn der Trächtigkeit

durch und stellten fest, dass das Oberflächenepithel oft fehlte. Auch YAMAUCHI et al. (1968) dokumentierten zwischen dem 3. und 5. Monat ein lückenhaftes Oberflächenepithel. HATCH (1941) wiederum kam zu dem Ergebnis, dass das Oberflächenepithel in keinem Trächtigkeitsmonat durchgehend intakt ist. Allein BJÖRKMAN (1956) konnte bislang nachweisen, dass das Oberflächenepithel intakt bleibt und sieht gegenteilige Ergebnisse als Folge einer unzureichenden Fixations- und Entnahmetechnik an. Die Beobachtungen der vorliegenden Studie bestätigen BJÖRKMANs Ansicht.

Die Veränderungen an der Lamina propria mucosae waren am markantesten und fielen beim Blick durch das Mikroskop am stärksten ins Auge. Die Befunde der vorliegenden Studie ergaben Folgendes: Während die Drüsenmündungen weitgehend unverändert blieben (siehe auch MÜLLER, 1933), nahmen die mittleren und tiefen Drüsenanschnitte innerhalb der Lamina propria mucosae enorm an Größe zu. Sowohl vom 1. zum 2. als auch vom 2. zum 3. Trimester nahmen der Außendurchmesser und der Lumendurchmesser der nicht oberflächlichen Drüsenformationen nach eigenen Befunden signifikant zu. Dies traf auch auf die entsprechende Drüsenepithelhöhe zu. HRADECKY et al. (1988) kamen bezüglich der Drüsenepithelhöhe zu einem gegenteiligen Ergebnis.

Insgesamt konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass sich der Drüsenanteil im Laufe der Trächtigkeit mehr als verdoppelt. Offenbar geschieht dies ganz überwiegend durch Hypertrophie, da im eigenen Untersuchungsmaterial und im Gegensatz zu den gleichzeitig gesammelten und identisch aufgearbeiteten Plazentomen nur sehr vereinzelt Mitosefiguren zu sehen waren (BOOS et al., 2003). Die Kern-Plasma-Relation des Drüsenepithels war zudem im mittleren Trimester am kleinsten (0,44) und unterschied sich signifikant von der des ersten (0,58) und dritten Trimesters (0,55). Durch JANSSENS Untersuchungen (1999), u. a. zum Vorkommen von proliferierenden Zellen in der interkarunkulären Uteruswand des Rindes, wurde die in der vorliegenden Studie aufgestellte Hypothese einer glandulären Hypertrophie untermauert. Auch dort wurden nur sehr vereinzelt in Teilung befindliche Drüsenepithelzellen registriert, obwohl mit Hilfe eines immunhistochemischen Ki-67-Nachweises gearbeitet wurde, durch den eine weitaus genauere Erfassung von Zellen in Teilung möglich war. YAMAUCHI et al. (1969), die ebenfalls eine deutliche

Größenzunahme der Uterindrüsen erkannten, stützten ebenfalls die eigenen Befunde, welche jedoch erstmalig mit Hilfe einer Varianzanalyse objektiviert wurden. EL-NAGGAR und FATH EL-BAB (1973) führten Untersuchungen an Büffel-Uteri durch und kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Uterindrüsen zum Ende der Trächtigkeit hin ihre maximale Größe erreichten.

Das von den Uterindrüsen sezernierte Sekret ist Hauptbestandteil der Uterinmilch, welche zudem aus Sekreten des Oberflächenepithels und Zelldetritus besteht (GRUNERT, 1993). Es besteht Einigkeit darüber, dass ganz zu Beginn der Trächtigkeit, d.h. noch vor der Implantation und der Ausbildung der vaskularisierten Chorionzotten der Plazenta, die Ernährung des Embryos durch die so genannte Histiotrophe gesichert wird. Über die Bedeutung der Uterinmilch während der fortschreitenden Trächtigkeit gehen die Meinungen auseinander. AMOROSO (1952) meinte, dass eine histiotrophe Ernährung des Keimlings im Wesentlichen nur bis zum 24. Trächtigkeitstag stattfindet. HAMMOND (1927) hingegen stellte fest, dass die Drüsen, insbesondere die tiefen, während der gesamten Trächtigkeit sowohl im Durchmesser weiter wachsen als auch ihre Aktivität zunimmt und somit über die Implantationsphase hinaus zur Ernährung des Keimlings beitragen. BAZER et al. (1979) und RAMSEY (1982) kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass die Uterinmilch während der gesamten Trächtigkeit bei der Ernährung des Fetus eine Rolle spielt. REYNOLDS (1990) konstatierte eine sinkende sekretorische Aktivität der interkarunkulären Bereiche des Endometriums von Tag 100 an bis zum Tag 250 und schloss daraus eine verminderte Bedeutung der Histiotrophe während der fortgeschrittenen Trächtigkeit. Zudem gibt es offenbar gravierende speziesspezifische Unterschiede bzgl. des Ausmaßes der histiotrophen Ernährung des Keimlings, mit denen sich ENDERS und CARTER (2006) beschäftigten. Demnach spielt sie bei Primaten, wie z.B. den Schmalnasenaffen, eine minimale Rolle, im Gegensatz zu Nagern, bei welchen auch noch während der fortgeschrittenen Trächtigkeit die Fähigkeit zur histiotrophen Ernährung bestehen bleibt. Die meisten Säugetiere haben spezialisierte Bereiche der Plazenta für die Aufnahme von Histiotrophe entwickelt. Besonders ausgeprägt ist dies bei den Spezies mit epitheliochorialer Plazenta der Fall (ENDERS und CARTER, 2006).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten ebenfalls darauf hin, dass die Uterinmilch während der gesamten Trächtigkeit von Bedeutung für den bovinen Keimling ist, der von einer epitheliochorialen Plazenta ernährt wird. Allein die

kontinuierliche Zunahme der Drüsenepithelhöhe war ein Indiz dafür. Schwieriger ist dagegen die Bedeutung der sich ändernden Kern-Plasma-Relation zu deuten. Sie war im ersten und dritten Trächtigkeitsdrittel höher als im zweiten. D. h., dass im zweiten Drittel die Zunahme der Zellhöhe vor allem auf einer Vermehrung zytoplasmatischer Strukturen basierte, was auf eine erhöhte Kapazität zur Translation/Synthese oder aber auch auf eine stärkere Speicherung von Sekretbestandteilen schließen ließ. Bei zunehmender Zellhöhe gewann der Zellkern zum Ende der Trächtigkeit nochmals an Volumen, was einer höheren Transkriptionsrate entsprechen dürfte, oder aber auf einer Konsolidierung der Sekretion auf höchstem Niveau beruhen könnte, d. h. hohes Kern- und Zytoplasmavolumen und somit hohe Transkriptions- und Translationsraten. Diese Hypothesen sollten durch nachfolgende elektronenmikroskopische oder quantitative molekular- und proteinbiochemische Untersuchungen überprüft werden.

Im Myometrium vollziehen sich ebenfalls gravierende Umbauvorgänge. Die vorliegende Studie belegt statistisch abgesichert, dass der Anteil der glatten Muskelzellen sank, während der Stromanteil anstieg. Gleichzeitig konnte eine signifikante Vergrößerung des Durchmessers sowie eine Abnahme der Kern-Plasma-Relation der glatten Muskelzellen innerhalb der ersten fünf Monate festgestellt werden. Eine Erklärung für den im Verhältnis steigenden Stromaanteil wäre zum einen der mit dem Wachstum einhergehende erhöhte Bedarf an Sauerstoff, der durch Ausdehnung der dem Stroma zugerechneten Blutgefäße sichergestellt wurde. Zum anderen war im gleichen Material ein Anstieg an stabilisierenden Kollagenfasern vom Typ I und III im Verlauf der Trächtigkeit zu verzeichnen (BOOS et al., 2003), was ebenfalls zur Vermehrung des myometrialen Stromas beitrug. Neben der Austreibung der Frucht am Ende der Trächtigkeit, ist die Hauptfunktion des Myometriums die Stabilisierung der Gebärmutter, welche im Verlauf der Trächtigkeit immer höheren mechanischen Belastungen ausgesetzt ist. Dies wurde laut REYNOLDS (1990) und ZHENG et al. (1996), wahrscheinlich im Wesentlichen durch Hypertrophie der glatten Muskelzellen gewährleistet. Auch MÜLLER (1933) kam schon zu dem Ergebnis, dass das Wachstum des Myometriums überwiegend auf Hypertrophie beruht, indem er ein „*spärlicheres Vorkommen der Muskelkerne*“ mit fortschreitender Trächtigkeit in Verbindung mit dem Ausbleiben von „*Kernteilungsfiguren*“ beschrieb.

Durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnte diese Annahme belegt werden: Zum einen durch statistisch gesicherte Daten bzgl. der signifikanten Vergrößerung des Durchmessers der glatten Muskelzellen, zum anderen durch das Absinken der Kern-Plasma-Relation und nicht zuletzt durch das Fehlen von lichtmikroskopisch sichtbaren Mitosefiguren in den Schnittpräparaten. Lägen den Wachstumsvorgängen des Myometriums hyperplastische anstelle hypertropher Vorgänge zugrunde, wären wenigstens einige Mitosefiguren sichtbar gewesen. Die Untersuchung von JANSSEN (1999), u. a. zum Vorkommen proliferierender Zellen in der Uteruswand des Rindes, bei denen mit sehr spezifischen immunhistochemischen Methoden (Ki-67 Antikörper) gearbeitet wurde, ergaben ebenfalls ein praktisch vollständiges Fehlen proliferierender Zellen im Myometrium (s. a. BOOS et al., 2006). Darüber hinaus wurde in der vorliegenden Studie die vermutlich ebenfalls große Bedeutung des myometrialen Stromas bzgl. der für die Austreibung der Frucht notwendigen Kontraktionskraft sowie der Zugfestigkeit während der Trächtigkeit erkannt. Der Anteil des myometrialen Stromas nahm signifikant von zunächst 6,11% auf 12,65% am Ende der Trächtigkeit zu.

Der künftige Nachweis zunehmender Mengen kontraktile Proteine in den glatten Muskelzellen selbst wäre von Interesse, um die Bedeutung dieser Strukturen für die mechanische Stabilität und Kontraktionskraft der Gebärmutterwand besser zu verstehen.

8 Literaturverzeichnis

AMOROSO, E.C. (1952) Placentation. In: A.S. PARKES (Hrsg.): Marshall's Physiology of Reproduction. Longman's Green, London, 127-311

ANDRESEN, A. (1927) Die Plazentome der Wiederkäuer. Morphol. Jahrb. 57, 410-485

BANKS, W.J. (1986) Applied Veterinary Histology. 2. Aufl., Verlag Williams u. Wilkins, Baltimore, London, Los Angeles, Sydney.

BAZER, F.W., ROBERTS, R.M., BASHA, S.M., ZAVY, M.T., CATON, D. u. BARRON, D.H. (1979) Method for obtaining ovine uterine secretions from unilaterally pregnant ewes. J. Anim. Sci. 49, 1522-1527

BHANDARI, R.M., u. KAIKINI, A.S. (1980) Note on bovine endometrial biopsy study during normal reproduction. Indian J. Anim. Sci. 50, 277-280

BJÖRKMAN, N. (1954) Morphological and histochemical studies on the bovine placenta. Acta anat., Suppl. 22, 5-35

BJÖRKMAN, N. (1956) Morphological studies on the epithelia of the intercotyledonary component of the bovine placenta. Acta Morphol. Neerl. Scand. 1, 41-50

BJÖRKMAN, N. (1969) Light and electron microscopic studies on cellular alterations in the normal bovine placentome. Anat. Rec. 163, 17-30

BÖCK, P. (1989) Romeis Mikroskopische Technik. 17. Aufl., Verlag Urban und Schwarzenberg, München

BOOS, A. (1981) Histomorphologische Veränderungen im Endometrium des Rindes während der verschiedenen Zyklusphasen. Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

BOOS, A., STELLJES, A. u. KOHTES, J. (2003) Collagen types I, III and IV in the placentome and interplacentomal maternal and fetal tissues in normal cows and in cattle with retention of fetal membranes. *Cells Tissues Organs* 174, 170-183

BOOS, A., KOHTES, J., JANSSEN, V., MÜLLING, C., STELLJES, A., ZERBE, H., HÄSSIG, M. u. THOLE, H.H. (2006) Pregnancy effects on distribution of progesterone receptors, oestrogen receptor α , glucocorticoid receptors, Ki-67 antigen and apoptosis in the bovine interplacentomal uterine wall and foetal membranes. *Anim. Reprod. Sci.* 91, 55-76

DAHIR, A.M. (1984) Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung an den Uterindrüsen des Rindes im normalen und im hormonell induzierten Zyklus. Gießen, Justus-Liebig-Univ., Diss.

DAHIR, A.M., HILD, A., WEYRAUCH, K.D. u. GEHRING, W. (1985) Zur Feinstruktur des Uterindrüsenepithels des Rindes. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* 99, 302-320

DESSOUKY, D.A. (1968) Electron microscopic studies of the myometrium of the guinea pig. The smooth muscle cell of the myometrium before and during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 100, 30-41

DESSOUKY, D.A. (1976) Myometrial changes in postpartum uterine involution. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 110, 318-329

DHALIWAL, G.S., MURRAY, R.D., REES, E.M., HOWARD, C.V. u. BEECH, D.H. (2002) Quantitative unbiased estimates of endometrial gland surface area and volume in cycling cows and heifers. *Res. Vet. Sci.* 73, 259-265

EL-NAGGAR, M.A., u. FATH EL-BAB, M.R. (1973) Studies on the gestational changes in the buffalo uterus. I. The histo-morphological changes. *Zentralbl. Veterinärmed. A* 20, 314-323

ENDERS, A.C., u. CARTER, A.M. (2006) Comparative placentation: Some interesting modifications for histotrophic nutrition – a review. *Placenta* 27, Suppl. A, *Trophoblast Res.*, 11-16

FALINI, B., FLENGHI, L., FAGIOLI, M., STEIN, H., SCHWARTING, R., RICCARDI, C., MANOCCHIO, I., PILERI, S., PELICCI, P.-G. u. LANFRANCONE, L. (1989) Evolutionary conservation in various mammalian species of the human proliferation-associated epitope recognized by the Ki-67 monoclonal antibody. *J. Histochem. Cytochem.* 37, 1471-1478

FOLEY, R., u. REECE, R.P. (1953) Histological studies of the bovine uterus, placenta, and corpus luteum. *Mass. Agric. Exp. Sta., Bull.* 468, 1-62

FUNAYAMA, Y., SASANO, H., SUZUKI, T., TAMURA, M., FUKAYA, T. u. YAJIMA, A. (1996) Cell turnover in normal cycling human ovary. *J. clin. Endocrinol. Metabol.* 81, 828-834

GERDES, J., SCHWAB, U., LEMKE, H. u. STEIN, H. (1983) Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int. J. Cancer* 31, 13-20

GOMPEL, C. (1962) Ultrastructure of the human endometrial cell studied by electron microscopy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 84, 1000-1009

GRAY, C.A., BURGHARDT, R.C., JOHNSON, G.A., BAZER, F.W. u. SPENCER, T.E. (2002) Evidence that absence of endometrial gland secretions in uterine gland knockout ewes compromises conceptus survival and elongation. *Reproduction* 124, 289-300

GRUNERT, E. (1993) Retentio secundinarum beim Rind. In: GRUNERT, E., u. ARBEITER, K. (Hrsg.): Richter, J., u. Götze, R., Tiergeburtshilfe. 4. Aufl., Verlag Paul Parey, Berlin u. Hamburg, 390-401

GUILLOMOT, M., u. GUAY, P. (1982) Ultrastructural features of the cell surface of uterine and trophoblastic epithelia during embryo attachment in the cow. *Anat. Rec.* 204, 315-322

HAFEZ, E.S.E., u. KANAGAWA, H. (1973) Scanning electron microscopy of bovine reproductive tract in female. *Cornell Vet.* 63, 469-482

HAGER, G. (1983) Morphology of the bovine placenta. *Wien. tierärztl. Monatsschr.* 70, 217-222

HALL, P.A., RICHARDS, M.A., GREGORY, W.M., D'ARDENNE, A.J., LISTER, T.A. u. STANSFELD, A.G. (1988) The prognostic value of Ki-67 immunostaining in Non-Hodgkin's lymphoma. *J. Pathol.* 154, 223-235

HALL, P.A., LEVISON, D.A., WOODS, A.L., YU, C.C., KELLOCK, D.B., WATKINS, J.A., BARNES, D.M., GILLET, C.E., CAMPLE-JOHN, R., DOVER, R., WASEEM, N.H. u. LANE, D.P. (1990) Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalisation in paraffin sections: an index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms. *J. Pathol.* 162, 285-294

HAMMOND, J. (1927) The physiology of reproduction in the cow. Cambridge University Press, Cambridge, UK.

HATCH, D. (1941) Anatomic changes in the bovine uterus during pregnancy. *Am. J. Vet. Res.* 2, 411-416

HRADECKY, P., MOSSMAN, H.W. u. SCOTT, G.G. (1988) Comparative development of ruminant placentoms. *Theriogenology* 29, 715-729

INT. COMM. VET. GROSS ANAT. NOMENCLATURE (Hrsg.) (2005) *Nomina Anatomica Veterinaria*. 5. Aufl., World Assoc Vet. Anat., Edit. Comm., Hannover, Columbia, Gent, Sapporo

JANSSEN, V. (1999) Zum Vorkommen proliferierender und apoptotischer Zellen in den Fruchthüllen und in der Uteruswand des Rindes. Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

KÄHN, W. (1991) Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik: Gynäkologische Untersuchung und Reproduktion; Pferd, Rind, Schaf, Ziege, Schwein, Hund, Katze. Schlütersche, Hannover.

KING, G.J., ATKINSON, B.A. u. ROBERTSON, H.A. (1981) Development of the intercaruncular areas during early gestation and establishment of the bovine placenta. J. Reprod. Fertil. 61, 469-474

LEBLOND, C.P., u. EL-ALFY, M. (1998) The eleven stages of the cell cycle, with emphasis on the changes in chromosomes and nucleoli during interphase and mitosis. Anat. Rec. 252, 426-443

LEISER, R. (1990) Weibliche Geschlechtsorgane. In: MOSIMANN, W., u. KOHLER, T. (Hrsg.): Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie der Haussäugetiere. Parey Buchverlag, Berlin u. Hamburg, 232-248

LEISER, R. (1999) Weibliche Geschlechtsorgane. In: NICKEL, R., SCHUMMER, A. u. SEIFERLE, E.: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band II, Eingeweide, 8. Aufl., Parey Buchverlag, Berlin, 393-439

LIEBICH, H.-G. (1993) Weibliche Geschlechtsorgane (Organa genitalia feminina) In: Liebich, H.G.: Funktionelle Histologie. Schattauer, Stuttgart, 255-273

LILLIE, R.D. (1951) Histopathologic technic and practical histochemistry. Blakiston Company, New York

MAYHEW, T.M. (2006) Stereology and the placenta: where's the point? - a review. Placenta, Suppl A, Trophoblast Res., S17-S25

MENGES, C. (1985) Elektronenmikroskopische Befunde an Endometrium und Plazenta unter besonderer Berücksichtigung des Rindes – Eine Literaturübersicht. Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

MÜLLER, E. (1933) Schwangerschaftsveränderungen am Uterus des Rindes. Leipzig, Univ., Diss.

MURRAY, A., EVAN, G., HUNT, T. u. NURSE, P. (1995) Der Zellteilungszyklus. In: ALBERTS, B., BRAY, D. LEWIS, J., RAFF, M. ROBERTS, K. u. WATSON, J.D. (Hrsg.): Molekularbiologie der Zelle. 3. Aufl., Verlag VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, 1019-1027

PAUL, S., GHOSH, R.K., DAS, P., MARATA, T.K. u. THAKUR, A.M. (2003) Studies on gross anatomy and histology of non-pregnant and pregnant (upto 90 days) uterus of non-descript cow. Indian J. Anim. Health 42, 178-181

PRIEDKALNS, J. (1976) The female reproductive system: Uterus. In: DELLMANN, H. D., u. BROWN, E. M. (Hrsg.): Textbook of Veterinary Histology. Lea and Febiger, Philadelphia, 337-343

PSCHYREMBEL (2005) Klinisches Wörterbuch. 260. Aufl., Walter de Gruyter, Berlin, New York

RAMSEY, E.M. (1982) The placenta, human and animal. Praeger, New York

Reynolds, S.R.M. (1937) The nature of uterine contractility. A survey of recent trends. Physiol. Rev. 17, 304-334

REYNOLDS, L.P., MILLAWAY, D.S., KIRSCH, J.D., INFELD, J.E. u. REDMER, D.A. (1990) Growth and in-vitro metabolism of placental tissues of cows from Day 100 to Day 250 of gestation. J. Reprod. Fertil. 89, 213-222

RÜSSE, I. (1991) Frühgravidität, Implantation und Plazentation. In: RÜSSE, I., u. SINOWATZ, F. (Hrsg.): Lehrbuch der Embryologie der Haustiere. Verlag Paul Parey, Berlin u. Hamburg, 153-176

RÜSSE, I. (1993) Die wachsende Frucht. In: GRUNERT, E., u. ARBEITER, K. (Hrsg.): Richter, J., u. Götze, R., Tiergeburtshilfe. 4. Auflage, Parey Buchverlag, Berlin, 29-64

SCHLAFER, D.H., FISHER, P.J. u. DAVIES, C.J. (2000) The bovine placenta before and after birth: placental development and function in health and disease. Anim. Reprod. Sci. 60-61,145-160

SCHNORR, B., u. KRESSIN, M. (2001) Embryologie der Haustiere. 4. Aufl., Enke, Stuttgart

STINSON, A.W., WEBER, A. F. u. ZEMJANIS, R. (1962) The bovine endometrium – an electron microscopic study. Am. J. Vet. Res. 23, 1164-1182

WEIBEL, E.R. (1967) Quantitative methods in morphology. Springer, Berlin

WEIBEL, E.R. (1979) Stereological Methods. Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney, San Francisco

WEISS, L.M., STRICKLER, J.G., MEDEIROS, L.J., GERDES, J., STEIN, H. u. WARNKE, R.A. (1987) Proliferating rates of non-Hodgkin's lymphomas as assessed by Ki-67 antibody. Hum. Pathol. 18, 155-159

WEST, M.J. (2000) What is stereology? http://www.markwest.au.dk/what_is.htm

WIMSATT, W.A. (1962) Some aspects of the comparative anatomy of the mammalian placenta. Am. J. Obstet. Gynecol. 84, 1569-1593

YAMAUCHI, S., KAKISHITA, T. u. KOTERA, K. (1969) Histological study of the pregnant uterus in the cow. II. General histological study on the uterine glands. Bull. Univ. Osaka Pref., Ser. B 21, 147-166

YAMAUCHI, S., KOTERA, K. u. KAKISHITA, T. (1968) Histological study of the pregnant uterus in the cow. I. General histology of the endometrium of the intercaruncular area. Jap. J. Zootech. Sci. 39, 487-504

YU, C.C., WOODS, A.L. u. LEVISON, D.A. (1992) The assessment of cellular proliferation by immunohistochemistry: a review of currently available methods and their applications. Histochem. J. 24, 121-131

ZHENG, J., JOHNSON, M.L., REDMER, D.A. u. REYNOLDS, L.P. (1996) Estrogen and progesterone receptors, cell proliferation, and c-fos expression in the bovine uterus during early pregnancy. Endocrinology 137, 340-348

9 Anhang

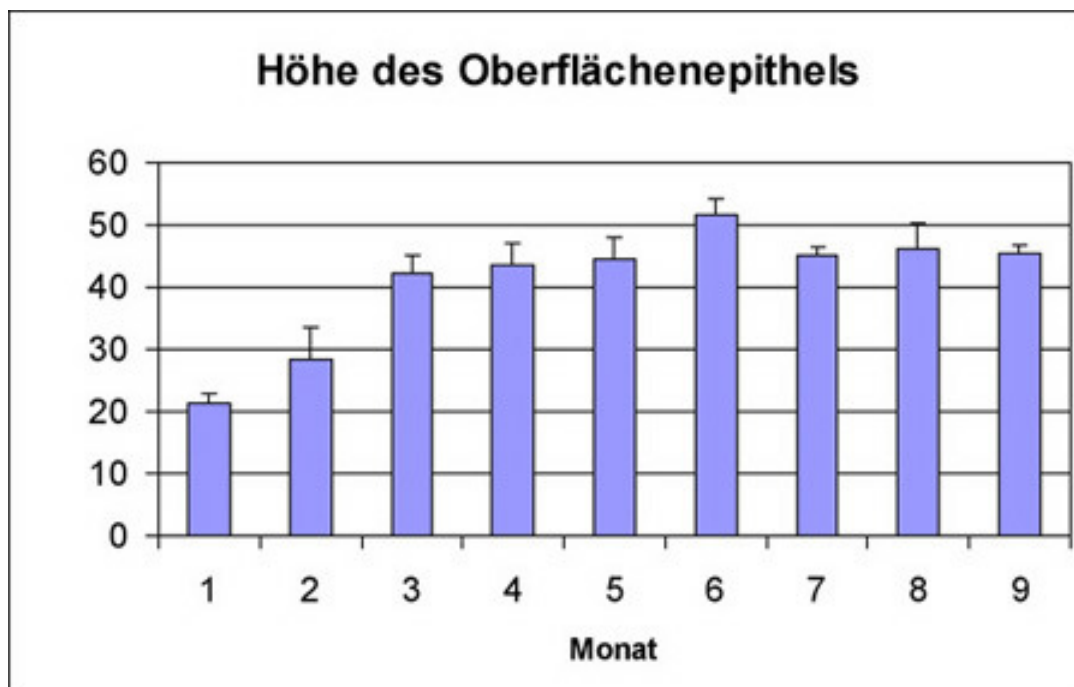


Abbildung 9.1: Höhe des endometrialen Oberflächenepithels (MW + SE) in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsmonat

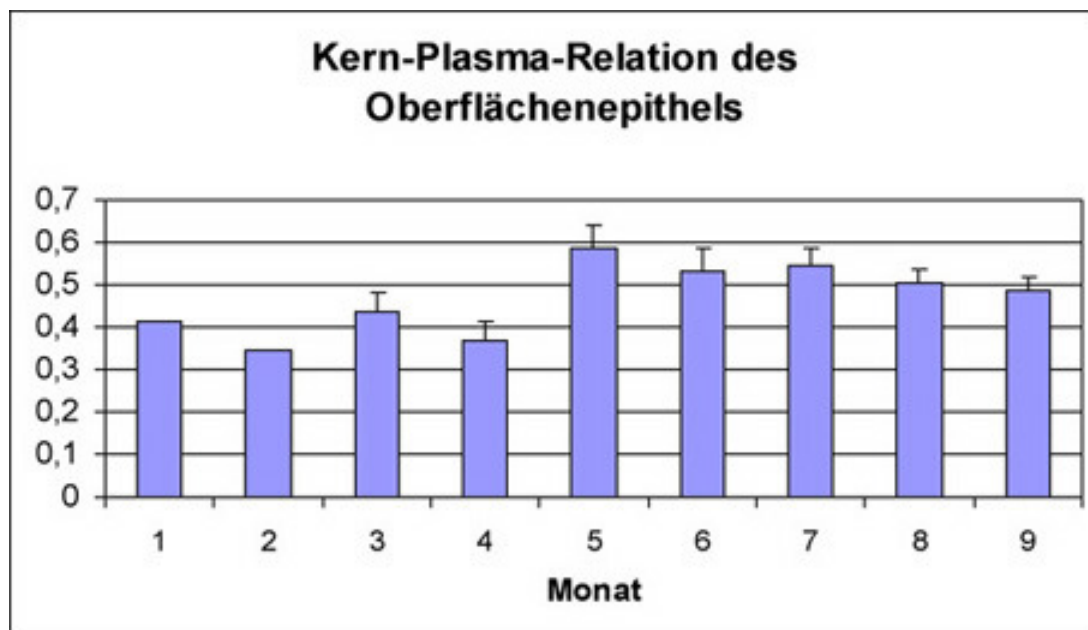


Abbildung 9.2: Kern-Plasma-Relation des endometrialen Oberflächenepithels (MW + SE) in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsmonat

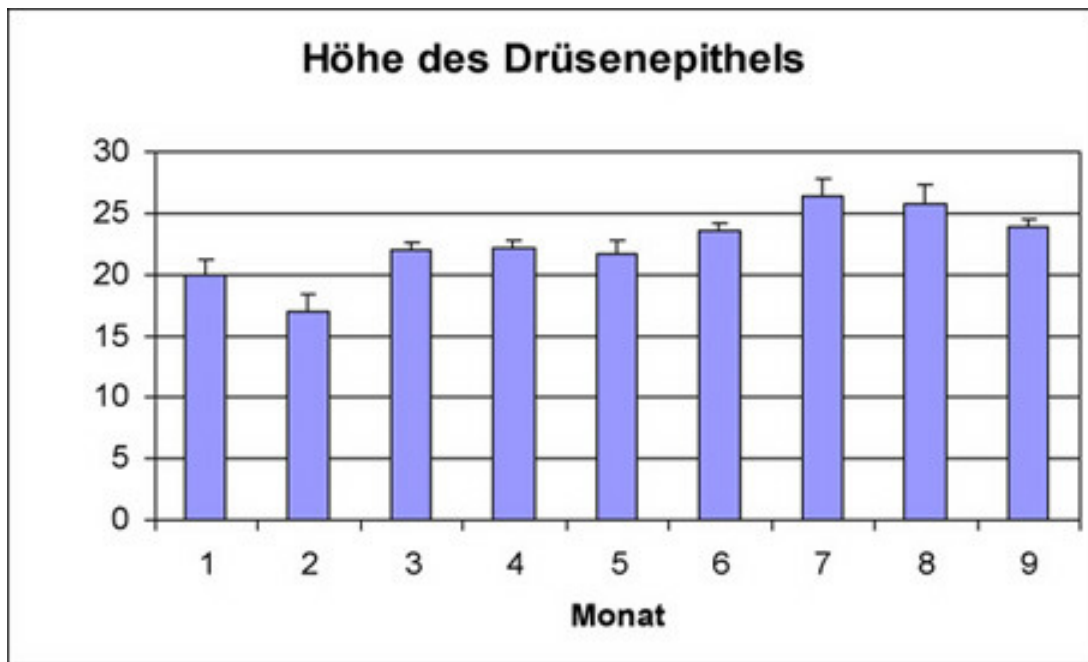


Abbildung 9.3: Höhe (MW + SE) Epithels der mittleren und tiefen endometrialen Drüsenanschnitte in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsmonat

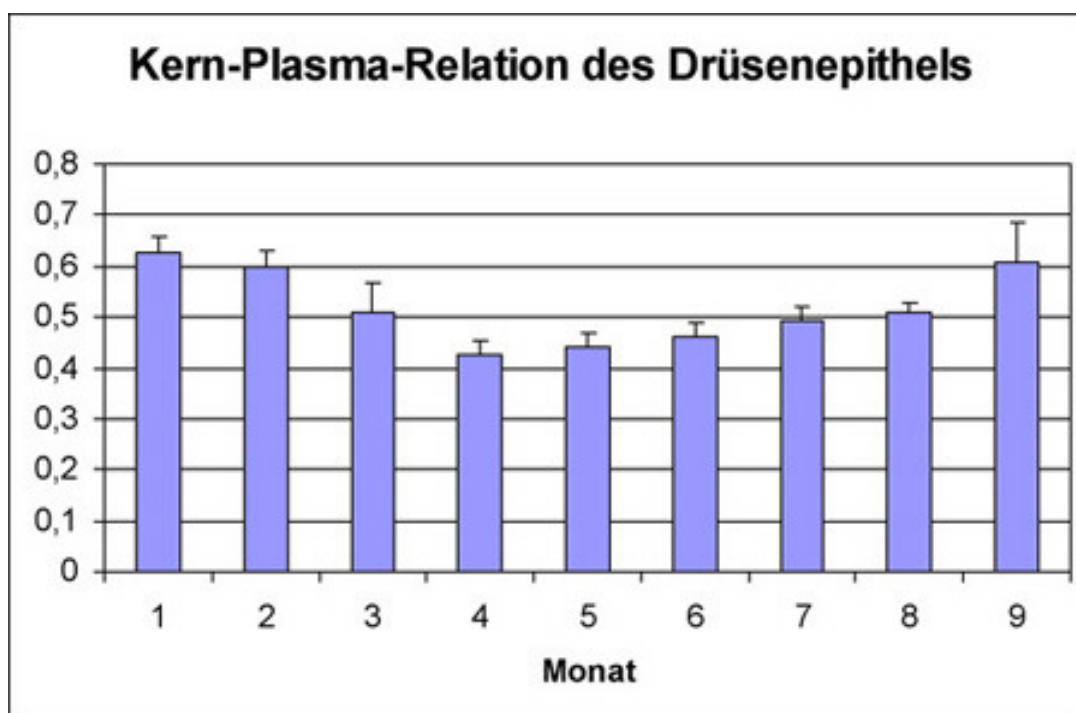


Abbildung 9.4: Kern-Plasma-Relation (MW + SE) des Epithels der mittleren und tiefen endometrialen Drüsenanschnitte in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsmonat

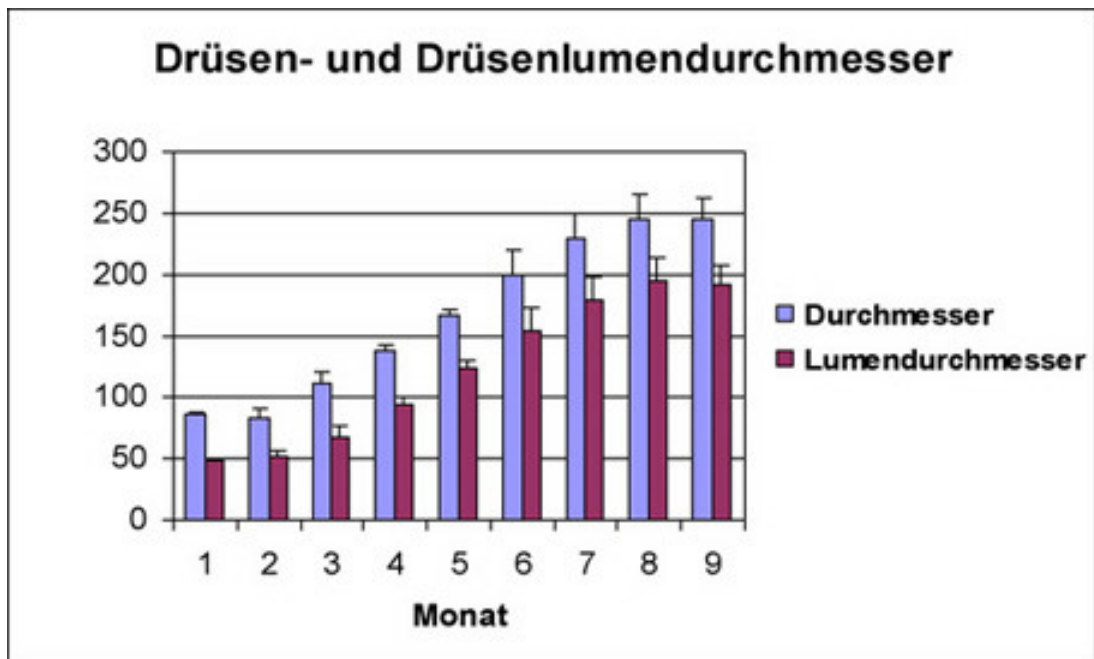


Abbildung 9.5: Drüsen- und Drüsenlumendurchmesser (MW + SE) der mittleren und tiefen endometrialen Drüsenanschnitte in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsmonat

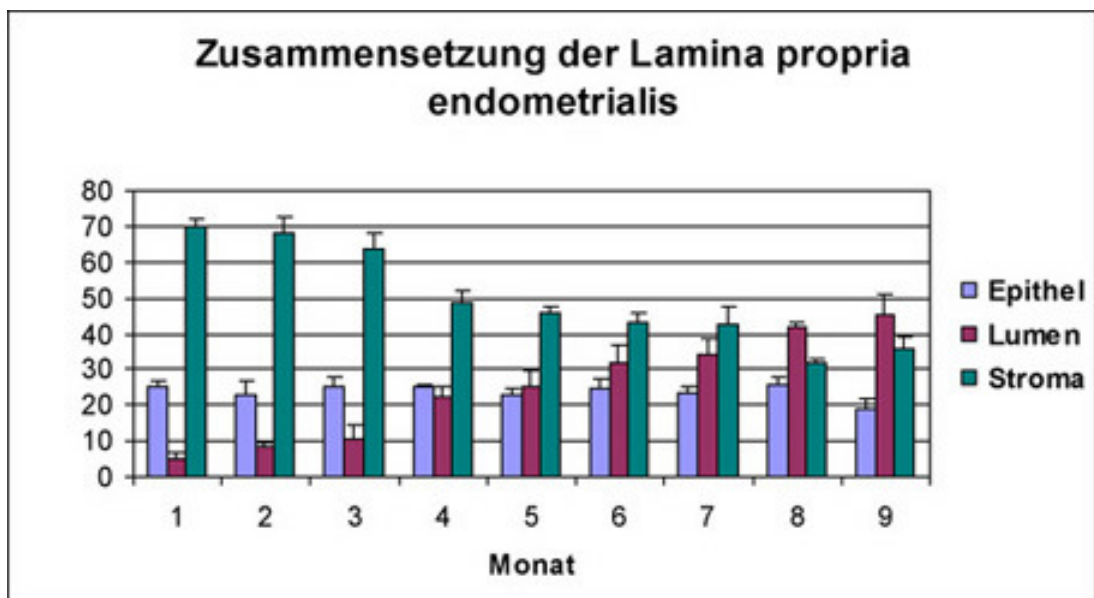


Abbildung 9.6: Zusammensetzung der Lamina propria des Endometriums (MW + SE) aus den Fraktionen Drüsenepithel, Drüsenlumen und Stroma in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsmonat

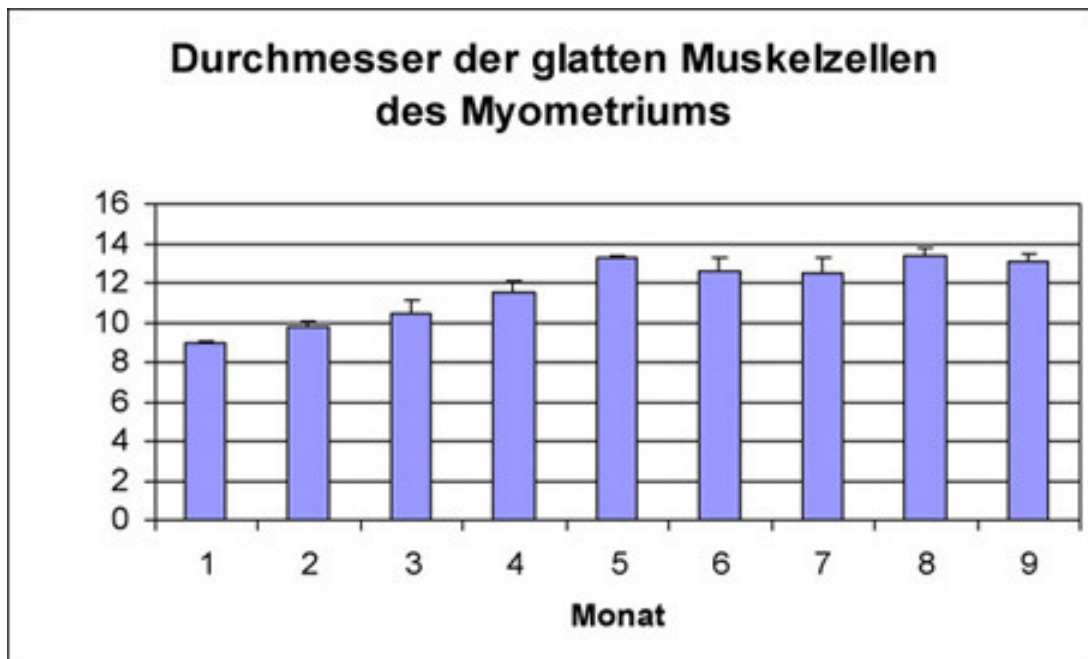


Abbildung 9.7: Durchmesser der glatten Muskelzellen des Myometriums (MW + SE) in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsmonat

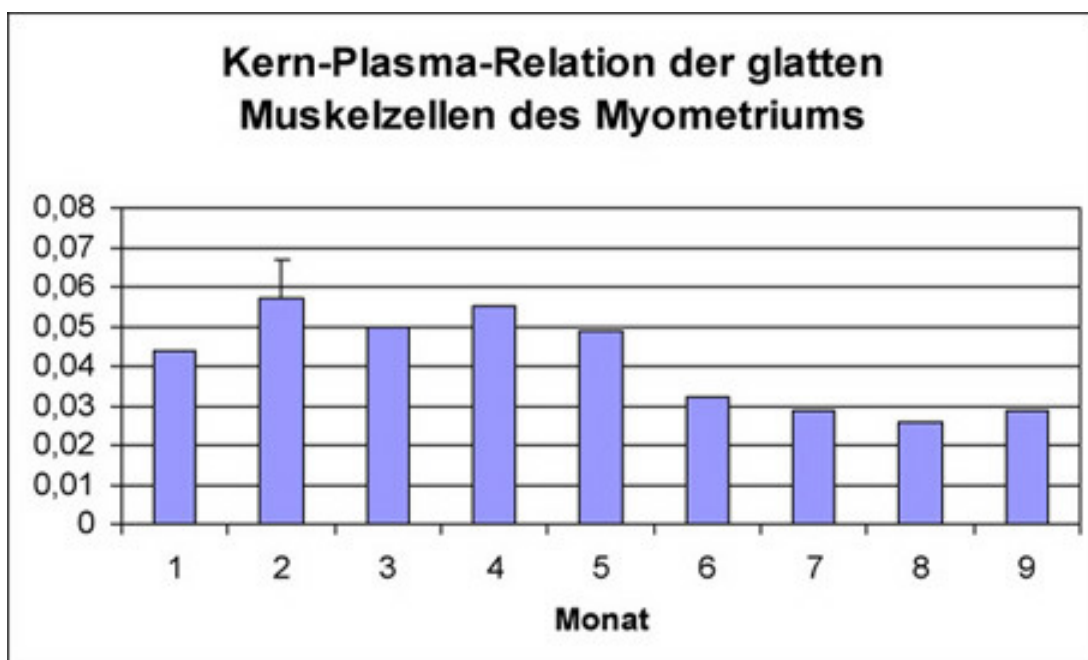


Abbildung 9.8: Kern-Plasma-Relation der glatten Muskelzellen des Myometriums (MW + SE) in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsmonat

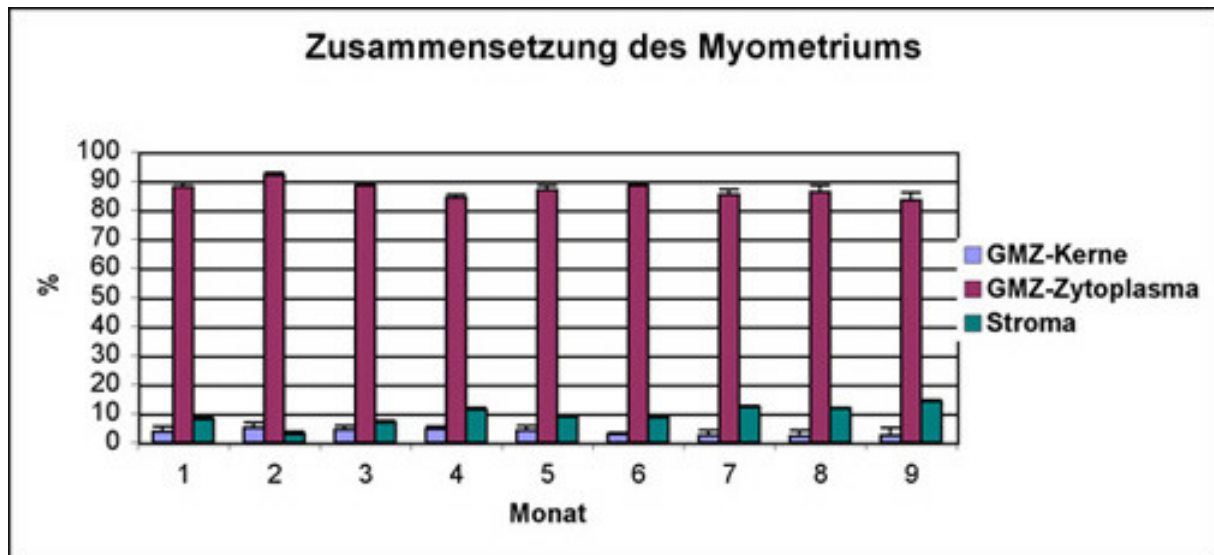


Abbildung 9.9: Zusammensetzung des Myometriums (MW + SE) aus den Bauelementen Kerne und Zytoplasma der glatten Muskelzellen (GMZ) sowie Stroma in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsmonat

Tabelle 9.1: Mittelwerttabelle aller in der vorliegenden Studie am Oberflächenepithel untersuchten Parameter pro Tier und Trächtigkeitsmonat

Tier	Monat	Oberflächenepithel		Tier	Monat	Oberflächenepithel	
		Höhe	KPR			Höhe	KPR
97	1	n.v.	n.e.	113	5	50,93	0,50
85	1	18,49	n.e.	Mittelwert:	5	44,52	0,58
81	1	19,84	n.e.	112	6	50,60	0,47
132	1	21,03	0,41	123	6	42,60	0,61
78	1	26,07	n.e.	40	6	49,79	0,49
Mittelwert:	1	21,36	0,41	116	6	54,13	0,72
41	2	41,79	n.e.	126	6	60,71	0,37
36	2	11,55	n.e.	Mittelwert:	6	51,57	0,53
111	2	35,95	0,34	Mittelwert:	4-6	46,30	0,51
124	2	35,00	n.e.				
98	2	17,00	n.e.	133	7	43,03	0,47
Mittelwert:	2	28,26	0,34	39	7	44,47	0,64
50	3	30,27	n.e.	101	7	41,30	0,52
35	3	45,30	0,35	131	7	48,67	0,62
135	3	49,95	0,45	85	7	50,13	0,65
34	3	42,53	0,36	56	7	43,97	0,37
110	3	42,88	0,58	Mittelwert:	7	45,26	0,54
Mittelwert:	3	42,19	0,43	115	8	30,97	0,44
Mittelwert:	1-3	31,26	0,42	100	8	57,81	0,61
118	4	30,73	n.e.	60	8	51,05	0,45
26	4	55,87	n.e.	106	8	47,42	0,52
21	4	45,06	0,33	120	8	43,83	n.e..
122	4	47,40	0,45	Mittelwert:	8	46,21	0,51
121	4	37,13	0,24	119	9	49,94	0,46
109	4	46,03	0,45	31	9	42,05	0,37
Mittelwert:	4	43,70	0,37	105	9	47,32	0,54
125	5	28,98	0,57	107	9	41,84	0,56
127	5	54,00	0,78	5	9	45,98	0,49
114	5	40,07	0,42	Mittelwert:	9	45,43	0,49
129	5	51,37	0,77	Mittelwert:	7-9	45,61	0,51
52	5	41,80	0,47				

Tabelle 9.2: Mittelwerttabelle aller in der vorliegenden Studie an der Lamina propria untersuchten Parameter pro Tier und Trächtigkeitsmonat

Tier	Monat	Drüsenepithel		Drüsen				Stroma
		Höhe	KPR	Ø	Lumen Ø	Vol% Epithel	Vol% Lumen	Vol%
97	1	25,00	0,72	91,30	46,25	21,24	2,56	76,20
85	1	17,63	0,70	86,13	52,10	25,11	4,42	70,47
81	1	16,51	0,58	87,78	56,02	27,90	10,40	61,70
132	1	19,97	0,55	86,58	47,13	30,00	5,84	64,16
78	1	20,52	0,59	81,50	40,66	21,11	2,89	76,00
Mittelwert:	1	19,93	0,63	86,66	48,43	25,07	5,22	69,71
41	2	20,13	0,54	95,00	58,00	24,44	4,89	70,67
36	2	11,06	0,60	51,24	30,98	n.e.	n.e.	n.e.
111	2	19,58	0,67	95,76	59,45	32,66	11,86	55,48
124	2	16,08	0,68	88,12	56,08	17,99	6,46	75,55
98	2	17,70	0,51	88,21	56,14	17,67	11,01	71,32
Mittelwert:	2	16,91	0,60	83,67	52,13	23,19	8,55	68,25
50	3	24,47	0,42	110,48	55,68	16,17	4,04	79,79
35	3	19,77	0,39	148,43	109,11	24,66	25,61	49,74
135	3	22,24	0,74	100,98	57,40	35,10	5,40	59,51
34	3	22,75	0,45	100,20	53,92	29,17	9,27	61,56
110	3	20,42	0,54	101,19	60,06	21,77	9,81	68,43
Mittelwert:	3	21,93	0,51	112,26	67,23	25,37	10,83	63,80
Mittelwert:	1-3	19,59	0,58	94,19	55,93	24,64	8,18	67,18
118	4	22,68	0,54	108,38	65,10	29,23	16,60	54,18
26	4	24,48	0,37	140,84	92,24	22,72	17,20	35,04
21	4	21,60	0,49	156,17	111,78	22,58	29,10	48,33
122	4	22,54	0,37	137,60	95,04	24,55	13,18	62,27
121	4	21,76	0,41	144,37	104,57	26,50	27,54	45,96
109	4	19,78	0,37	138,56	99,38	24,48	29,67	45,85
Mittelwert:	4	22,14	0,42	137,65	94,69	25,01	22,21	48,60
125	5	17,48	0,48	181,80	147,80	19,86	33,75	46,67
127	5	24,13	0,52	177,21	130,38	17,50	0,36	46,04
114	5	21,70	0,46	168,35	125,84	25,37	26,20	48,46
129	5	22,98	0,34	146,55	98,40	31,41	26,86	41,74
52	5	19,69	0,49	159,70	122,10	18,74	30,07	51,20
113	5	24,33	0,35	164,17	120,37	24,32	32,91	42,77
Mittelwert:	5	21,71	0,44	166,30	124,15	22,87	25,03	46,14
112	6	21,11	0,48	202,89	162,22	19,58	34,79	45,63
123	6	23,49	0,57	238,48	191,64	25,11	36,56	38,33
40	6	25,66	0,42	157,82	108,27	32,63	19,47	47,89
116	6	23,91	0,40	140,07	97,20	30,29	19,71	50,00
126	6	23,80	0,42	258,46	208,13	16,85	49,68	33,48
Mittelwert:	6	23,59	0,46	199,54	153,49	24,89	32,04	43,06
Mittelwert:	4-6	22,42	0,44	165,96	122,38	24,22	26,10	46,11

Tabelle 9.2: Fortsetzung von S. 52

Tier	Monat	Drüsenepithel		Drüsen				Stroma
		Höhe	KPR	Ø	Lumen Ø	Vol% Epithel	Vol% Lumen	Vol%
133	7	25,30	0,50	207,89	158,22	18,94	22,22	58,84
39	7	24,00	0,40	216,30	174,50	24,29	39,17	36,54
101	7	27,84	0,62	201,63	153,13	20,90	24,18	54,92
131	7	25,14	0,50	298,00	245,55	22,29	42,29	35,42
85	7	33,33	0,44	291,56	227,88	28,99	24,02	47,00
56	7	22,76	0,51	157,80	119,60	26,60	51,49	21,91
Mittelwert:	7	26,40	0,49	228,86	179,81	23,67	33,89	42,44
115	8	23,85	0,53	207,91	160,37	17,08	46,46	36,46
100	8	27,21	0,44	295,27	236,58	27,83	40,00	32,17
60	8	27,49	0,54	217,64	160,30	28,72	42,14	29,14
106	8	29,97	0,52	304,21	255,57	29,05	40,58	30,38
120	8	20,30	n.e.	201,20	157,23	27,35	41,99	30,66
Mittelwert:	8	25,76	0,51	245,25	194,01	26,00	42,23	31,76
119	9	24,52	0,73	258,90	204,56	14,23	52,09	33,68
31	9	24,29	0,47	266,93	217,16	19,38	56,08	24,54
105	9	23,80	0,87	299,90	229,03	10,42	57,29	32,29
107	9	21,75	0,58	209,39	169,82	26,86	27,54	45,60
5	9	25,24	0,38	190,71	136,79	23,58	34,11	42,32
Mittelwert:	9	23,92	0,61	245,17	191,47	18,89	45,42	35,68
Mittelwert:	7-9	25,42	0,54	239,08	187,89	22,91	40,10	36,99

Tabelle 9.3: Mittelwerttabelle aller in der vorliegenden Studie am Myometrium untersuchten Parameter pro Tier und Trächtigkeitsmonat

Tier	Monat	Ø GMZ	Vol% Cytoplasma GMZ	Vol% Kerne GMZ	KPR GMZ	Vol% Stroma
97	1	8,96	90,81	3,84	0,04	5,36
85	1	9,43	84,97	5,19	0,06	9,83
81	1	8,50	82,67	5,33	0,06	12,00
132	1	8,72	90,00	1,56	0,02	8,44
78	1	9,14	92,00	3,33	0,04	4,67
Mittelwert:	1	8,95	88,09	3,85	0,04	8,06
41	2	9,06	87,78	9,11	0,10	3,11
36	2	n.v.	n.e.	n.e.	n.e.	n.v.
111	2	9,48	88,89	6,00	0,07	5,11
124	2	10,73	94,67	3,11	0,03	2,22
98	2	9,69	96,89	2,22	0,02	0,89
Mittelwert:	2	9,74	92,06	5,11	0,06	2,83
50	3	12,44	86,44	5,33	0,06	8,22
35	3	11,18	91,78	2,44	0,03	5,56
135	3	10,42	91,89	4,22	0,05	3,83
34	3	7,85	88,06	2,83	0,03	9,00
110	3	10,28	83,94	7,19	0,09	7,33
Mittelwert:	3	10,43	88,42	4,40	0,05	6,79
Mittelwert:	1-3	9,71	89,34	4,41	0,05	6,11
118	4	8,45	82,96	6,68	0,08	10,36
26	4	12,53	82,67	2,44	0,03	14,89
21	4	11,81	84,68	3,08	0,04	12,39
122	4	11,99	84,07	6,89	0,08	9,04
121	4	10,77	89,04	3,41	0,04	7,56
109	4	13,31	82,07	4,96	0,06	12,96
Mittelwert:	4	11,48	84,25	4,58	0,05	11,20
125	5	12,88	90,30	4,52	0,05	5,33
127	5	13,88	85,22	4,44	0,05	10,44
114	5	13,09	80,18	4,95	0,06	14,86
129	5	13,34	88,21	4,05	0,05	6,53
52	5	13,31	92,07	3,70	0,04	4,44
113	5	13,15	85,78	3,33	0,04	11,11
Mittelwert:	5	13,28	86,96	4,17	0,05	8,79
112	6	13,47	89,84	2,71	0,03	7,45
123	6	11,70	88,44	2,07	0,02	9,63
40	6	n.v.	n.e.	n.e.	n.e.	n.v.
116	6	11,28	86,96	4,67	0,05	8,37
126	6	13,88	88,89	2,00	0,02	9,26
Mittelwert:	6	12,58	88,54	2,86	0,03	8,68
Mittelwert:	4-6	12,43	86,34	4,00	0,05	9,66

Tabelle 9.3: Fortsetzung von S. 54

Tier	Monat	Ø GMZ	Vol% Cytoplasma GMZ	Vol% Kerne GMZ	KPR GMZ	Vol% Stroma
133	7	14,61	85,51	2,10	0,02	12,24
39	7	11,95	86,64	1,74	0,02	11,62
101	7	11,13	86,96	1,56	0,02	11,56
131	7	15,28	89,50	3,33	0,04	7,11
85	7	10,57	76,71	2,05	0,03	20,85
56	7	11,40	87,24	3,91	0,04	9,92
Mittelwert:	7	12,49	85,43	2,45	0,03	12,22
115	8	12,84	81,42	1,64	0,02	16,93
100	8	12,85	88,75	1,84	0,02	8,51
60	8	12,18	84,86	1,39	0,02	15,32
106	8	14,97	82,71	2,91	0,04	14,07
120	8	13,78	93,11	3,40	0,04	3,49
Mittelwert:	8	13,32	86,17	2,24	0,03	11,67
119	9	13,23	81,57	1,17	0,01	17,25
31	9	11,77	85,53	2,96	0,03	11,42
105	9	12,47	86,62	1,47	0,02	11,24
107	9	13,29	90,36	3,31	0,04	6,36
5	9	14,48	72,40	2,93	0,04	24,53
Mittelwert:	9	13,05	83,30	2,37	0,03	14,16
Mittelwert:	7-9	12,92	84,99	2,36	0,03	12,65

10 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. A. Boos. Er überließ mir das interessante Arbeitsthema und stand mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite. Durch seine prompte Bearbeitung meiner Anfragen per Telefon und Mail schaffte er es, die große Distanz Hamburg - Zürich problemlos zu überbrücken. Mit seiner Geduld und seiner wissenschaftlichen Erfahrung trug er wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Herrn PD Dr. Michael Hässig danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Mein weiterer Dank gilt dem Anatomischen Institut der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover für die Ermöglichung der Durchführung des praktischen Teils meiner Untersuchungen in Hannover. In diesem Zusammenhang gilt mein besonderer Dank Frau PD Dr. A. Schnapper, welche mir eine Unterweisung im Gebrauch der von mir benutzten Geräte gab und darüber hinaus für meine Fragen stets ein offenes Ohr hatte.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich auch Herrn Dr. M. Beyerbach, Institut für Biometrie der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, aussprechen, der sich auf unbürokratische Weise der statistischen Bearbeitung meiner Daten annahm.

Bei der Arbeit am Computer half mir meine Freundin Frau M. Bernhardt mit unerschütterlicher Gelassenheit und profunden PC-Kenntnissen, was zu einem nicht unerheblichen Teil zur Fertigstellung dieser Arbeit beitrug. Ein ganz herzliches Dankeschön dafür.

Dank des Entgegenkommens meines Arbeitgebers Herrn Dr. G. Stampa hatte ich durch die unkonventionellen Arbeitszeiten genügend Gelegenheiten für die Anfertigung der Dissertation bei gleichzeitig regelmäßigem Einkommen zur Sicherung meines Lebensunterhaltes. Vielen Dank.

Herrn Dr. H.-A. Koeppel, meinem „geistigen Vater“ was meinen beruflichen Werdegang anbetrifft, möchte ich herzlich dafür danken, dass er mir zum richtigen Zeitpunkt einen Einblick in den schönsten Beruf, den ich mir vorstellen kann, gewährt hat.

Meiner Familie, meinem Partner und meinen Freunden gilt ein ganz besonders inniger Dank.

„Sie sind nicht alles, aber ohne sie wäre alles nichts.“

Lebenslauf

Personalien

Name, Vorname	Albers, Rose Maria
Geburtsdatum	18. Juli 1975
Geburtsort	Hoisbüttel, Deutschland
Wohnort	Hamburg, Deutschland
Nationalität	Deutsch

Ausbildung

1982 – 1988	Waldorfschule, Hamburg
1988 – 1995	Walddörfer Gymnasium, Hamburg
1995	Abitur
1995 – 1997	Verschiedene berufsbezogene Praktika im In- und Ausland
1997 – 2003	Studium der Veterinärmedizin an der Tierärztlichen Hochschule Hannover
2001 – 2002	Unterassistentin an der Klinik für Kleine Klauentiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover
2003	Approbation
2003 – 2007	Assistentin in der Großtierpraxis Dr. Stampa, Brokstedt, Schleswig-Holstein
2004 – 2007	Doktorandin am Institut für Veterinär-Anatomie der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich

Hamburg, 14. Februar 2007